

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 617.7: 616.12-008.331

Взаимосвязь показателей состояния сетчатки с другими органными изменениями при неосложненной гипертонической болезни

А. В. Барсуков, К. А. Щербакова,
Д. С. Мальцев, М. А. Бурнашева,
А. Н. Куликов

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Барсуков Антон Владимирович,
ФГБВОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова
Минобороны России,
ул. Академика Лебедева, д. 6,
Санкт-Петербург, Россия, 194044.
E-mail: avbarsukov@yandex.ru

*Статья поступила в редакцию
13.02.20 и принята к печати 19.03.20.*

Резюме

Актуальность. Изменения ретинальной микроциркуляции считаются тонким индикатором состояния других органов-мишеней артериальной гипертензии (АГ) и могут иметь прогностическое значение. **Цель исследования** — установить взаимосвязь диаметров ретинальных артериол и венул, площади фовеальной аваскулярной зоны (ФАЗ), субфовеальной толщины хориоидеи (СТХ) с показателями, характеризующими состояние левых отделов сердца и почек у пациентов среднего возраста с гипертонической болезнью (ГБ) I–II стадии. **Материалы и методы.** Обследовали 115 человек (86 мужчин и 29 женщин) в возрасте от 45 до 59 лет. Основную группу составили 70 пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) I или II стадии. Группу контроля сформировали из 45 нормотензивных практически здоровых лиц. В исследование не включали пациентов с сахарным диабетом, нарушениями функции печени, клинически значимой офтальмологической патологией. Проводили анализ следующих данных: анамнестических особенностей с оценкой статуса курения; значений рутинных гемодинамических и биохимических показателей крови, N-терминального пропептида III проколлагена (РШНР) крови; альбумин-креатининового соотношения в разовой утренней порции мочи, суточной альбуминурии; параметров 24-часового амбулаторного мониторинга артериального давления; количественных электрокардиографических (ЭКГ) маркеров гипертрофии левого желудочка; трансторакальной эхокардиографии; состояния глазного дна. На основе метода сканирующей лазерной офтальмоскопии рассчитывали центральный артериальный (ЦАЭС) и венозный (ЦВЭС) эквиваленты сетчатки, артериовенозное соотношение (АВС). Методом оптической когерентной томографии определяли площадь ФАЗ и СТХ. Статистическую обработку данных осуществляли с применением пакета прикладных программ StatSoft Statistica 10. **Результаты.** Пациенты с АГ по сравнению с нормотензивными лицами характеризовались: меньшими значениями ЦАЭС ($p = 0,009$), большей площадью ФАЗ ($p = 0,019$), сопоставимыми величинами ЦВЭС, АВС, СТХ ($p > 0,05$ для каждого показателя). В результате выполненного корреляционного анализа в группе пациентов с АГ были выявлены взаимосвязи: АВС и уровня холестерина липопротеинов низкой плотности ($r = -0,3$; $p < 0,05$); площади ФАЗ и принадлежности к женскому полу ($r = 0,42$; $p < 0,05$); площади ФАЗ и содержания в крови РШНР ($r = 0,3$; $p < 0,05$); площади ФАЗ и суточной альбуминурии ($r = 0,37$;

$p < 0,05$); ЦЭВС и амплитуды зубца R в отведении aVL на ЭКГ ($r = 0,31$; $p < 0,05$); ЦАЭС и индекса объема левого предсердия (ЛП) ($r = -0,3$; $p < 0,05$); СТХ и возраста ($r = -0,3$; $p = 0,01$). **Заключение.** Пациенты среднего возраста с неосложненной эссенциальной АГ характеризуются меньшими значениями ЦАЭС и большей площадью ФАЗ по сравнению с нормотензивными лицами. При ГБ I–II стадии параметры ретикулярной микроциркуляции ассоциированы с показателями, отражающими состояние других органов-мишеней АГ — индексом объема ЛП, амплитудой зубца R в отведении aVL стандартной ЭКГ, суточной альбуминурией и сывороточной концентрацией PIIINP.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, средний возраст, орган-мишень, сетчатка, миокард, почка, корреляция

Для цитирования: Барсуков А. В., Щербаклова К. А., Мальцев Д. С., Бурнашева М. А., Куликов А. Н. Взаимосвязь показателей состояния сетчатки с другими органами изменениями при неосложненной гипертонической болезни. Артериальная гипертензия. 2020;26(4):410–420. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-4-410-420

The relationship between the indicators of the retina condition and other target organ changes in uncomplicated essential hypertension

A. V. Barsukov, K. A. Shcherbakova,
D. S. Maltsev, M. A. Burnasheva,
A. N. Kulikov
Military Medical Academy named after S. M. Kirov,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Anton V. Barsukov,
Military Medical Academy named
after S. M. Kirov,
6 Academician Lebedev street,
St Petersburg, 194044 Russia.
E-mail: avbarsukov@yandex.ru

*Received 13 February 2020;
accepted 19 March 2020.*

Abstract

Background. Changes in retinal microcirculation are considered a subtle indicator of the other target organ damage in hypertension and might have prognostic value. **Objective.** To establish the relationship between diameters of retinal arterioles and venules, foveal avascular zone (FAZ) area, subfoveal choroid thickness with parameters of left heart and kidneys in middle-aged patients with essential hypertension (EH) stage I–II. **Design and methods.** A total of 115 people (86 males, 29 females) aged 45–59 years were examined and divided into 2 groups. The main group consisted of 70 patients with EH stage I or II. The control group comprised 45 normotensive practically healthy individuals. Patients with diabetes mellitus, impaired liver function, clinically significant ophthalmic pathology were not included. The following data were analyzed: anamnesis including smoking status; routine blood hemodynamic and biochemical parameters, serum procollagen III N-terminal propeptide (PIINP); albumin-creatinine ratio in a single morning portion of urine, diurnal albuminuria; parameters of 24-h ambulatory blood pressure monitoring; quantitative electrocardiography (ECG) markers of left ventricular hypertrophy; transthoracic echocardiography; fundus state. Based on the scanning laser ophthalmoscopy, the central retinal arterial (CRAE) and venous (CRVE) equivalents, arteriovenous ratio (AVR) were calculated. Using the method of optical coherence tomography angiography, we determined the FAZ area and subfoveal choroid thickness. Statistical data were processed using the StatSoft Statistica 10. **Results.** Compared with normotensive individuals, patients with hypertension were characterized by lower values of CRAE ($p = 0,009$), larger FAZ area

($p = 0,019$), and comparable values of CRVE, AVR, subfoveal choroid thickness ($p > 0,05$ for each indicator). Correlation analysis showed that in hypertensive AVR correlated with low-density lipoprotein cholesterol level ($r = -0,3$; $p < 0,05$); FAZ area with female gender ($r = 0,42$; $p < 0,05$); FAZ area with PIIINP level ($r = 0,3$; $p < 0,05$); FAZ area with diurnal albuminuria ($r = 0,37$; $p < 0,05$); CRVE with R wave amplitude in aVL lead of ECG ($r = 0,31$; $p < 0,05$); CRAE with left atrial volume index ($r = -0,3$; $p < 0,05$); subfoveal choroid thickness with age ($r = -0,3$; $p = 0,01$). **Conclusions.** Middle-aged patients with uncomplicated EH are characterized by the lower CRVE values and larger FAZ area compared to normotensive individuals. In EH stage I–II, retinal microcirculation parameters are associated with indicators reflecting the other target organ damage, in particular, the left atrial volume index, R wave amplitude in aVL lead of the standard ECG, diurnal albuminuria, and serum PIIINP concentration.

Key words: hypertension, average age, target organ, retina, myocardium, kidney, correlation

For citation: Barsukov AV, Shcherbakova KA, Maltsev DS, Burnasheva MA, Kulikov AN. The relationship between the indicators of the retina condition and other target organ changes in uncomplicated essential hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(4):410–420. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-4-410-420

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) достаточно часто ассоциирована с бессимптомным поражением органов-мишеней. Целенаправленный скрининг способен обнаружить электрокардиографические и/или ультразвуковые признаки гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), микроальбуминурию, утолщение комплекса интима-медиа, ускорение артериальной пульсовой волны, офтальмоскопические проявления гипертензивной ретинопатии [1, 2]. Последняя, как правило, наличествует в сочетании с изменениями в других органах-мишенях и учитывается при прогнозировании дальнейшего течения заболевания. Начальные стадии (первая и вторая стадии по классификации Keith–Wagener–Barker) микроваскулярных изменений глазного дна (генерализованное или фокальное сужение артериол, уменьшение артериовенозного соотношения (АВС), артериовенозный перекрест) считаются относительно слабым индикатором таргетных васкулярных и других органных изменений у пациентов с системной гипертензией [3, 4]. Вместе с тем гипертензивная ретинопатия третьей и четвертой стадий служит надежным предиктором сердечно-сосудистых событий, не зависящим от имеющихся изменений в других органах-мишенях, обусловленных воздействием высокого артериального давления (АД) [5, 6]. В реальной практике кардиолога, терапевта высокие стадии гипертензивной ретинопатии встречаются достаточно редко и могут отражать не только злокачественное течение АГ, но и указывать на ее вторичный характер [7]. В последние годы внимание специалистов приковано к изучению патогенетической и прогностической роли показателей, характеризующих фовеальную аваскулярную зону, а также сосудистую оболочку (хориоидею), получаемых с помощью оптической когерентной томографии в субпопуляциях лиц с АГ [8–12].

Цель исследования — установить взаимосвязь диаметров ретинальных артериол и венул, площади фовеальной аваскулярной зоны, субфовеальной толщины хориоидеи (СТХ) с показателями, характеризующими состояние левых отделов сердца и почек у пациентов среднего возраста с неосложненной эссенциальной АГ.

Материалы и методы

Для участия в исследовании были отобраны 115 человек в возрасте от 45 до 59 лет. Основную группу составили 70 пациентов (56 мужчин и 14 женщин, средний возраст $49,7 \pm 4,8$ года) с гипертонической болезнью (ГБ) I или II стадии, 1–3-й степенью повышения АД. Стадию ГБ и степень АГ устанавливали согласно Рекомендациям экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертонии [13]. I стадию ГБ верифицировали у пациентов с АГ, у которых не были обнаружены признаки субклинического поражения органов-мишеней. II стадию заболевания устанавливали при выявлении гипертензивного субклинического (бессимптомного) поражения органов-мишеней, включая ГЛЖ, хроническую болезнь почек (ХБП) I–III стадий, микроальбуминурию, клинически незначимый коронарный или периферический атеросклероз. Представление о субклиническом поражении органов-мишеней формировали на основании количественных инструментальных и лабораторных критериев, отраженных в текущих европейских [14] и отечественных Рекомендациях по АГ [13]. Группу контроля сформировали из 45 нормотензивных лиц (30 мужчин и 15 женщин, средний возраст $49,3 \pm 4,7$ года) без кардиоваскулярной и иной клинически значимой внутренней патологии. В исследование не включали пациентов с сахарным диабетом, нарушениями функции печени, а также офтальмологической патологией (проникающими ранениями

глаза в анамнезе, заболеваниями век, склеры, роговицы, радужной оболочки, стекловидного тела, катарактой, в том числе ранее прооперированной, глаукомой, миопией высокой степени, дистрофией и отслойкой сетчатки, гипертензивной ретинопатией 3-й и 4-й стадий по классификации Keith–Wagener–Barker). Все участники исследования добровольно подписали информированное согласие.

Большинство пациентов, включенных в основную группу, регулярно принимали антигипертензивные препараты: 67% — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, 16% — сартаны, 27% — дигидропиридиновые антагонисты кальция, 31% — тиазидные или тиазидоподобные диуретики, 4% — бета-блокаторы. Наряду с этим, в интересах первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, 10% пациентов с АГ регулярно принимали статины и 8% — ацетилсалициловую кислоту. Нормотензивные участники нашего проекта не получали какой-либо терапии кардиоваскулярной направленности.

У больных основной группы и лиц группы контроля проводили анализ следующих данных: анамнестических особенностей с оценкой статуса курения; значений АД и частоты сердечных сокращений, полученных в состоянии покоя при офисном измерении; биохимических показателей крови, включавших уровень общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и высокой плотности, глюкозы, креатинина, мочевины, N-терминального пропептида III проколлагена (РІІІNP); показателей анализа мочи, включавших альбумин-креатининовое соотношение в разовой утренней порции, суточную альбуминурию; параметров амбулаторного суточного мониторирования АД; количественных электрокардиографических (ЭКГ) маркеров ГЛЖ; трансторакальной эхокардиографии; состояния глазного дна.

Изображения сосудов сетчатки получали с помощью сканирующего лазерного офтальмоскопа

F10 (Naidec Co., LTD, Япония) в режиме IR (инфракрасный свет) с центрированием на диск зрительного нерва. Измеряли диаметр (мкм) четырех самых крупных ветвей центральной артерии и четырех самых крупных ветвей центральной вены сетчатки на расстоянии 0,5–1 диаметра диска от его края. При оценке калиброметрических сосудистых показателей с целью стандартизации данных и возможности объективного сравнения среди участников исследования использовали специализированные эквиваленты — центральный артериальный (ЦАЭС, мкм) и венозный (ЦВЭС, мкм) эквиваленты сетчатки, которые рассчитывали посредством модифицированной формулы Парра–Хаббарда–Кнутсона [15]. ABC (ед) получали в результате деления значения ЦАЭС на значение ЦВЭС. На рисунке 1 приведена методика измерения диаметров артериол и венул глазного дна, необходимых для расчета ЦАЭС и ЦВЭС.

Измерение площади фовеальной аваскулярной зоны (ФАЗ, мм²) и СТХ (мкм) осуществляли с помощью оптического когерентного томографа RTVue-100 XR Avanti (фирма Optovue, США). В ходе оптической когерентной томографии выполняли два объемных сканирования в ортогональных направлениях (горизонтальном и вертикальном). Используя протокол Angio Retina 3 mm (2 серии по 200 В-сканов, каждый из которых был получен на основании 1024 А-сканов), площадь ФАЗ определяли на уровне поверхностного ретинального капиллярного сплетения. В соответствии с протоколом Cross-line (1024 А-скана) проводили горизонтальное сканирование СТХ (мкм) в центральной части фовеа, при этом измерения проводили в программном обеспечении томографа вручную. При реализации методики оптической когерентной томографии и интерпретации полученных данных учитывали результаты, описанные экспертами в этой области [16–18]. На рисунке 2 изображена методика измерения площади фовеальной аваскулярной зоны и СТХ.

Рисунок 1. Методика измерения диаметров артериол (фрагмент А) и венул (фрагмент В) глазного дна, необходимых для расчета центрального артериального эквивалента сетчатки и центрального венозного эквивалента сетчатки

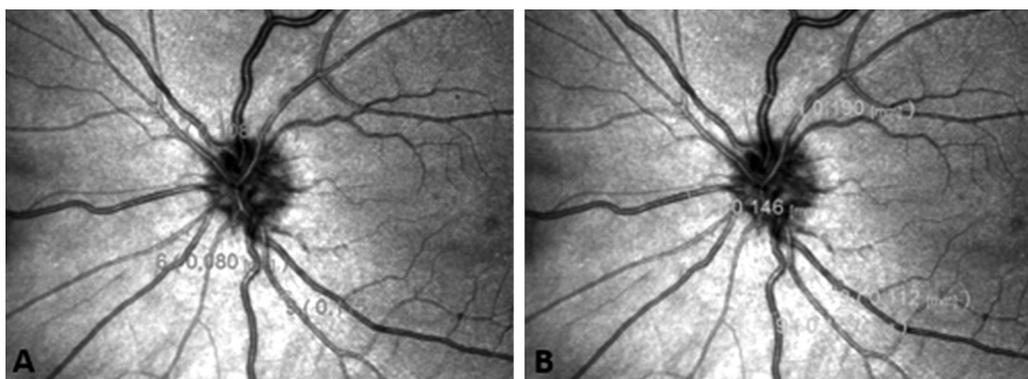
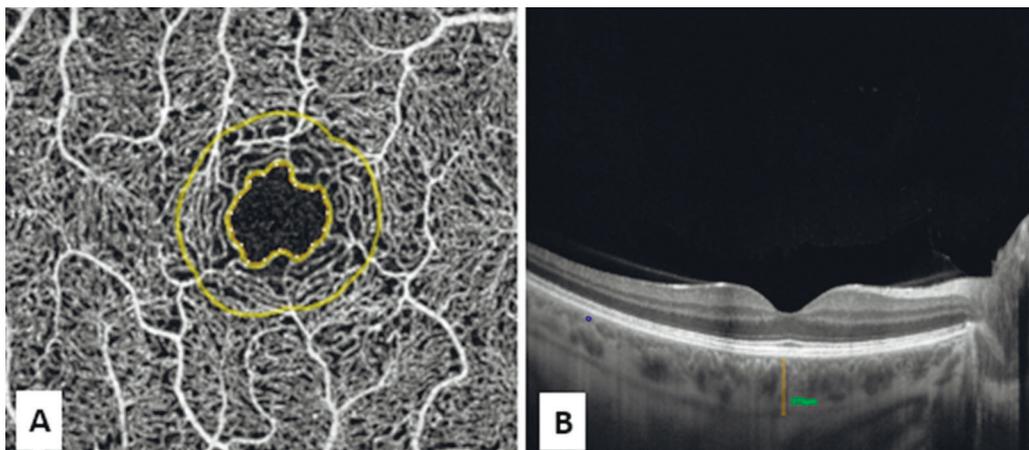


Рисунок 2. Методика измерения площади фовеальной аваскулярной зоны (фрагмент А) и субфовеальной толщины хориоидеи (фрагмент В)



Примечание: внутренний контур на уровне поверхностного капиллярного сплетения соответствует границам фовеальной аваскулярной зоны (фрагмент А). Отрезок отражает субфовеальную толщину хориоидеи (фрагмент В).

Статистическую обработку данных осуществляли с применением пакета прикладных программ StatSoft Statistica 10. При подготовке исследовательской матрицы использовали MS Excel из пакета MS Office 2013. Для сравнения количественных показателей, подчиняющихся закону нормального распределения, применяли параметрическую статистику (сравнение средних с помощью t-критерия Стьюдента, определение линейного коэффициента корреляции Пирсона (r) для оценки силы, направления и значимости связи между признаками). Для изучения связей между качественными показателями и показателями, не подчиняющимися закону нормального распределения, использовали модуль непараметрической статистики (непараметрический U-тест Манна-Уитни, коэффициент ранговой корреляции Спирмена). За критический уровень значимости принимали $p < 0,05$. При описании межгрупповых различий данные представляли как среднее значение (M) \pm стандартное отклонение (SD).

Результаты

В таблице 1 приведена общая характеристика участников исследования. Лица основной и контрольной групп не различались по возрасту ($p > 0,05$), «офисной» частоте сердечных сокращений ($p > 0,05$). По сравнению с нормотензивными субъектами пациенты с АГ характеризовались большими значениями окружности талии ($p < 0,001$), «офисного» систолического ($p < 0,001$) и диастолического ($p < 0,001$) АД. У пациентов с АГ содержание глюкозы в плазме и ХС ЛПНП в сыворотке крови, расчетная скорость клубочковой фильтрации не отличались от аналогичных показателей у нормотензивных лиц ($p > 0,05$). Суточная альбуминурия и уровень РПНП в крови у лиц основной группы

значительно превосходили таковые у участников исследования из группы контроля ($p = 0,001$; $p < 0,001$ соответственно). Альбумин-креатининовое соотношение в разовой порции утренней мочи у обследованных обеих групп не различалось ($p > 0,05$). У участников исследования, независимо от уровня АД, выявлены нормальные значения индекса Соколова–Лайона, амплитуды зубца R в отведении aVL, Корнельского вольтажного произведения. Вместе с тем каждый из учтенных ЭКГ-параметров у пациентов с АГ существенно превосходил таковой у нормотензивных участников исследования ($p = 0,035$; $p = 0,004$; $p < 0,001$ соответственно). Пациенты с АГ по сравнению с нормотензивными лицами имели более высокие индексированные по площади поверхности тела величины массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) и объема левого предсердия (ЛП) ($p < 0,001$; $p = 0,059$ соответственно). Сократительная способность и диастолическая функция ЛЖ у обследованных лиц не были нарушены. Фракция выброса ЛЖ, усредненная пиковая скорость раннего диастолического смещения латеральной и септальной частей кольца митрального клапана (e'), а также расчетный показатель E/e' у гипертензивных и нормотензивных субъектов существенно не различались ($p > 0,05$ для каждого показателя).

В таблице 2 отражена сравнительная характеристика ретинальных показателей у обследованных лиц. ЦАЭС оказался значительно меньше у лиц с АГ по сравнению с контролем ($p = 0,009$). ЦВЭС у пациентов с АГ значимо не отличался от такового у нормотензивных субъектов ($p > 0,05$), как и расчетный параметр АВС ($p > 0,05$). Примечательно, что абсолютные величины ЦАЭС в гипертензивной и нормотензивной группах были близкими, однако существенно различались, что может быть

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ИСХОДНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ОБСЛЕДОВАННЫХ ЛИЦ (M ± SD)

| Показатель | Пациенты с АГ (n = 70) | Нормотензивные лица (n = 45) | Значение p |
|--|------------------------|------------------------------|------------|
| Возраст, годы | 49,7 ± 4,8 | 49,3 ± 4,7 | 0,6 |
| ОТ, см | 99,3 ± 16,5 | 87,6 ± 16,1 | < 0,001 |
| «Офисное» САД, мм рт. ст. | 142,5 ± 14 | 123,3 ± 10,9 | < 0,001 |
| «Офисное» ДАД, мм рт. ст. | 86 ± 16,8 | 78 ± 11,1 | < 0,001 |
| «Офисная» ЧСС, в 1 мин | 72 ± 8,9 | 70,4 ± 9,6 | 0,365 |
| Глюкоза плазмы, ммоль/л | 5,4 ± 1,45 | 5,3 ± 1,24 | 0,236 |
| ХС ЛПНП, ммоль/л | 3 ± 1,1 | 3,1 ± 1 | 0,64 |
| СКФ, мл/мин | 80,1 ± 12,5 | 76,6 ± 13 | 0,22 |
| Альбумин-креатининовое соотношение, мг/г | 2,6 ± 1,5 | 2,2 ± 1,4 | 0,135 |
| Суточная альбуминурия, г | 0,05 ± 0,08 | 0,01 ± 0,02 | 0,001 |
| РПНР, нг/мл | 1,61 ± 0,76 | 1,52 ± 0,55 | < 0,001 |
| Индекс Соколова-Лайона, мм | 22,5 ± 6,2 | 20,1 ± 5,4 | 0,035 |
| Амплитуда зубца R в отведении aVL, мм | 5,6 ± 2,9 | 4,1 ± 2,5 | 0,004 |
| Корнельское произведение, мм × мс | 1478 ± 545 | 1049 ± 402 | < 0,001 |
| ММЛЖ / площадь тела, г/м ² | 110 ± 35 | 86,8 ± 20,7 | < 0,001 |
| Объем ЛП / площадь тела, мл/м ² | 26,2 ± 8,6 | 23,2 ± 8,5 | 0,059 |
| ФВ ЛЖ, % | 66,5 ± 8,5 | 69,6 ± 9,6 | 0,077 |
| e', м/с | 0,14 ± 0,1 | 0,13 ± 0,03 | 0,389 |
| E/e', ед | 5,6 ± 2 | 5,9 ± 1,5 | 0,199 |

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ОТ — окружность талии; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; РПНР — N-терминальный пропептид III проколлагена; ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка; ЛП — левое предсердие; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; e' — усредненная пиковая скорость раннего диастолического смещения латеральной и септальной частей кольца митрального клапана; E/e' — соотношение максимальной скорости потока раннего диастолического наполнения левого желудочка к усредненной пиковой скорости раннего диастолического смещения латеральной и септальной частей кольца митрального клапана.

Таблица 2

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЛАЗНОГО ДНА У ОБСЛЕДОВАННЫХ ЛИЦ (M ± SD)

| Показатель | Пациенты с АГ (n = 70) | Нормотензивные лица (n = 45) | Значение p |
|------------------------------|------------------------|------------------------------|------------|
| ЦАЭС, мкм | 138 ± 12,4 | 143 ± 11,5 | 0,009 |
| ЦВЭС, мкм | 223 ± 22,7 | 218 ± 20,5 | 0,878 |
| АВС, ед | 0,61 ± 0,07 | 0,65 ± 0,09 | 0,1 |
| Площадь ФАЗ, мм ² | 0,32 ± 0,10 | 0,26 ± 0,08 | 0,019 |
| СТХ, мкм | 313 ± 85,8 | 302 ± 87,8 | 0,526 |

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ЦАЭС — центральный артериальный эквивалент сетчатки; ЦВЭС — центральный венозный эквивалент сетчатки; АВС — артериовенозное соотношение; ФАЗ — фовеальная аваскулярная зона; СТХ — субфовеальная толщина хориоидеи.

обусловлено низкой внутригрупповой вариабельностью независимо от принадлежности к диапазону АД. Пациенты с АГ по сравнению с лицами группы контроля характеризовались значимо большей площадью фовеальной аваскулярной зоны ($p = 0,019$) и сопоставимой СТХ ($p > 0,05$).

В результате выполненного корреляционного анализа у пациентов основной группы были установлены статистически значимые ассоциации изученных офтальмических показателей с отдельными

лабораторно-инструментальными параметрами, характеризующими кардиоваскулярный риск и прогноз. Большинство связей оказались слабыми. Как следует из таблицы 3, АВС, полученное при сканировании глазного дна, оказалось отрицательно ассоциировано с уровнем ХС ЛПНП ($r = -0,3$), площадь фовеальной аваскулярной зоны была положительно взаимосвязана с принадлежностью к женскому полу ($r = 0,42$), содержанием в крови РПНР ($r = 0,3$) и суточной альбуминурией ($r = 0,37$). ЦВЭС был

**ЗНАЧИМЫЕ СВЯЗИ ИЗУЧЕННЫХ РЕТИНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

| Показатель № 1 | Показатель № 2 | Коэффициент корреляции r | Значение p |
|------------------------------|--|--------------------------|------------|
| ЦВЭС, мкм | Амплитуда зубца R в отведении aVL, мм | 0,31 | < 0,05 |
| ЦАЭС, мкм | Объем ЛП / площадь тела, мл/м ² | -0,3 | < 0,05 |
| АВС, ед | ХС ЛПНП, ммоль/л | -0,3 | < 0,05 |
| Площадь ФАЗ, мм ² | РППНР, нг/мл | 0,3 | < 0,05 |
| Площадь ФАЗ, мм ² | Суточная альбуминурия, г/сут | 0,37 | < 0,05 |
| Площадь ФАЗ, мм ² | Женский пол | 0,42 | < 0,05 |
| СТХ, мкм | Возраст, годы | -0,3 | 0,01 |

Примечание: ЦВЭС — центральный венозный эквивалент сетчатки; ЦАЭС — центральный артериальный эквивалент сетчатки; ФАЗ — фовеальная аваскулярная зона; АВС — артериовенозное соотношение; ЛП — левое предсердие; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; РППНР — N-терминальный пропептид III проколлагена; СТХ — субфовеальная толщина хориоидеи.

ассоциирован с амплитудой зубца R в отведении aVL ($r = 0,31$), а ЦАЭС отрицательно коррелировал с объемом ЛП, индексированным по площади поверхности тела ($r = -0,3$). СТХ оказалась обратно взаимосвязанной с возрастом ($r = -0,3$).

Обсуждение

Установлено, что обследованные нами пациенты с АГ по сравнению с нормотензивными лицами характеризовались меньшим расчетным диаметром артериол и сопоставимым расчетным диаметром венул сетчатки. Формула расчета ЦАЭС и ЦВЭС была апробирована R. Heitmar и соавторами (2015) в здоровой субпопуляции [15]. По данным авторов, интервал значений ЦАЭС, полученный в рамках этого исследования, составил от 145 до 151 мкм, а значений ЦВЭС — от 205 до 227 мкм. Показатель АВС среди обследованных нами лиц основной и контрольной групп значимо не различался.

Взаимосвязь калибра ретинальных сосудов с факторами сердечно-сосудистого риска в целом известна. Выявленная в нашем исследовании обратная ассоциация АВС с сывороточным уровнем ХС ЛПНП в определенной мере соответствует результатам, установленным в значительно более масштабных исследовательских проектах, таких как ARIC, MESA, Tromsø Eye Study [3, 19, 20]. Авторы этих исследований констатировали, что в подобной ассоциации расширение венул играет большую роль, нежели констрикция артериол. Подчеркивается, что дилатация ретинальных венул служит не только маркером бремени воздействия различных риск-факторов (системной гипертензии, курения, дислипидемии), но и протекающего системного низкоинтенсивного воспаления и эндотелиальной дисфункции [21].

Твердо доказано, что микроваскулярная дисфункция служит одним из ключевых элементов патогенеза АГ. Вместе с тем сужение артериол и расширение венул глазного дна несут неодинаковую информативную нагрузку с точки зрения прогноза, поэтому их дифференцированная оценка может иметь большее значение, нежели определение АВС [19]. Кроме того, результаты некоторых исследований позволили прийти к заключению о том, что наряду с сужением артериол сетчатки расширение венул независимо от других факторов коррелирует с вероятностью выявления АГ [19]. Существует представление о веноулярной дилатации как о маркере ретинальной ишемии и вторичной гипоперфузии, обусловленной микроваскулярной rareфикацией [22]. Установлено, что дилатация ретинальных венул взаимосвязана с системным низкоинтенсивным воспалением, лабораторными и инструментальными маркерами атеросклероза, другими метаболическими отклонениями [21]. Интерпретируя собственные результаты с точки зрения ассоциации повышенного АД с закономерными фундальными васкулярными изменениями, следует отметить публикацию J. Ding и соавторов (2014), в которой авторы оценили взаимосвязь между калибром ретинальных сосудов (рассматриваемым в качестве маркера системной микроваскулярной дисфункции) и вероятностью возникновения АГ на основе метаанализа индивидуальных данных, полученных у 10229 лиц без АГ, сахарного диабета, кардиоваскулярных заболеваний. В результате последующего наблюдения в течение 2,9–10 лет АГ была зарегистрирована у 2599 участников исследования. Уменьшение ЦАЭС на каждые 20 мкм, а также увеличение ЦВЭС на каждые 20 мкм сопровождалось возрастанием риска дебюта АГ на 29% и 14% соответственно. Авторы мета-

анализа заключили, что сужение артериол и расширение венул глазного дна независимо от других факторов ассоциированы с возникновением АГ, тем самым подтвердив патогенетическую роль нарушений микроциркуляции в формировании гипертонической болезни [23].

Обнаруженные нами слабые, но значимые корреляции ЦВЭС с амплитудой зубца R в отведении aVL, а также ЦАЭС с индексом объема ЛП в некоторой мере подтверждают данные других исследователей, установивших в перекрестных и проспективных исследованиях значительно большую вероятность наличия количественных признаков ГЛЖ на ЭКГ, а также ультразвуковых признаков увеличения левых камер сердца в случае выявления офтальмоскопических микроваскулярных изменений сетчатки [24, 25]. Вместе с тем было отмечено, что ЭКГ-критерии ГЛЖ наблюдались лишь у 10% пациентов с гипертонической ретинопатией 1–2-й стадий [25]. В нашем исследовании фактически не принимали участие лица с присутствием на ЭКГ количественных критериев гипертрофии миокарда, поэтому в корреляционном анализе были учтены абсолютные величины индекса Соколова–Лайона, амплитуды зубца R в отведении aVL, Корнельского вольтажного произведения, а также абсолютные значения расчетного диаметра артериол и венул сетчатки глаза. Выявленная в текущей работе взаимосвязь ЦАЭС с индексом объема ЛП косвенно подтверждает сведения, приведенные в некоторых публикациях [25, 26], свидетельствующих о соответствии тяжести ретинопатии степени дилатации ЛП при АГ. Сообщается об ассоциации изменений диаметра ретинальных сосудов со структурно-функциональными нарушениями в почках, стенках аорты и ее ветвей. Так, в небольшом пилотном проекте Q. H. Huang и соавторов (2013) была продемонстрирована отрицательная корреляция между ЦАЭС и альбумин-креатининовым соотношением в разовой порции мочи у пациентов с АГ [27]. В исследовании P. Kangwagwe и соавторов (2018), выполненном в достаточно крупной когорте лиц с АГ, была обнаружена значимая связь констрикции артериол и расширения венул глазного дна (оцененных методом традиционной офтальмоскопии) с суточной альбуминурией и протеинурией [28]. M. Meyer и соавторы (2020) установили, что у пациентов пожилого возраста увеличение ЦВЭС имеет более тесную связь со скоростью каротидно-фemorальной пульсовой волны, нежели уменьшение ЦАЭС [29].

Микроваскулярные морфологические и физиологические свойства сетчатки могут рассматриваться в качестве тонкого проспективного индикатора при оценке поражения органов-мишеней (сердца, голов-

ного мозга, почек) у больных АГ [30, 31]. Предполагается, что редукция плотности поверхностного и глубокого капиллярных сплетений обусловлена сужением артериолярного микроваскулярного русла сетчатки, возникающим вследствие не только длительного воздействия системной АГ, но и колебаний АД в течение короткого промежутка времени, а также влияния уровня АД в момент изучения глазного дна [32]. Увеличение сопротивления ретинального микроциркуляторного русла способствует снижению объема кровотока и капиллярной плотности. В недавно опубликованном исследовании H. V. Lim и соавторов (2019) продемонстрировано, что у лиц с анамнезом АГ более пяти лет капиллярная плотность в фовеальной области значительно меньше по сравнению с таковой у пациентов, имевших менее продолжительный анамнез повышения кровяного давления [33]. Границы ФАЗ более четко определяются на уровне поверхностного (нежели глубокого) капиллярного сплетения [8]. Вместе с тем авторы сообщают о значительной вариабельности площади ФАЗ, установленной в группах здоровых лиц различными исследовательскими коллективами. S. W. Samara и соавторы (2015) проанализировали одиннадцать доступных оригинальных публикаций, констатируя, что среди здоровых лиц суперфициальная площадь ФАЗ варьировала в диапазоне 0,167–0,430 мм² [8]. Данные об изменении площади ФАЗ при гипертонической болезни без сопутствующего сахарного диабета достаточно современны и относительно немногочисленны. Так, в небольшом пилотном исследовании (n = 45) S. Donati и соавторы (2019) у пациентов с АГ, получавших постоянную антигипертензивную терапию, выявили значительно большую площадь ФАЗ, оцененную на уровне глубокого капиллярного сплетения, чем у пациентов с впервые выявленной АГ и здоровых субъектов (0,39 ± 0,1; 0,36 ± 0,07 и 0,34 ± 0,09 мм² соответственно) [11]. На уровне поверхностного капиллярного сплетения исследователи не установили значительных различий со стороны площади ФАЗ у обследованных лиц без АГ, с впервые выявленной АГ и у пациентов, получавших антигипертензивную терапию, хотя и отметили тенденцию к расширению границ ФАЗ при АГ [11]. D. Hua и соавторы (2019), обследовав когорту лиц в возрасте от 60 до 70 лет, также обнаружили увеличение площади ФАЗ по мере возникновения и прогрессирования АГ (у здоровых субъектов ФАЗ составила 0,300 ± 0,09 мм², у пациентов с анамнезом АГ от 5 до 10 лет — 0,372 ± 0,11 мм², у пациентов с анамнезом АГ более 10 лет — 0,388 ± 0,18 мм²) [34].

Собственные данные свидетельствуют о значительном расширении (в пределах референсного

диапазона значений) площади ФАЗ у лиц среднего возраста без сахарного диабета с неосложненной АГ по сравнению с нормотензивными субъектами без нарушений углеводного обмена. Межгендерные различия применительно к размерам ФАЗ в гипертензивной популяции требуют дальнейшего изучения, поскольку имеющиеся на текущий момент соответствующие сведения у здоровых и больных лиц носят разрозненный характер. Вместе с тем ряд авторов сообщает о наличии тенденции к преобладанию показателя площади ФАЗ в женских субпопуляциях [8–10]. Полученная нами связь площади ФАЗ с принадлежностью к женскому полу среди пациентов с АГ подтверждает существующие представления в данном аспекте. Повозрастная динамика размеров ФАЗ у практически здоровых и гипертензивных лиц продолжает активно изучаться. Так, используя метод когерентной оптической томографии, W. A. Samaga и соавторы (2015) не выявили, а N. A. Iafe и соавторы (2016) и A. Shahlaee и соавторы (2016) обнаружили корреляцию площади ФАЗ на уровне поверхностного капиллярного сплетения с возрастом [8, 9, 18].

Взаимосвязь размеров ФАЗ и функции почек достаточно подробно изучена у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типов [8, 35], в меньшей степени исследована у здоровых лиц [36] и практически не освещена у лиц с неосложненной АГ. В частности, R. Sato и соавторы (2019) показали, что в здоровой популяции изменения площади ФАЗ и скорости клубочковой фильтрации носят разнонаправленный характер по мере увеличения возраста, а отрицательная корреляция этих показателей незначима [36]. В нашей работе установлена значимая прямая ассоциация площади ФАЗ с суточной альбуминурией при неосложненной АГ, подтверждающая simultанность изменений в соответствующих органах-мишенях.

Логичной представляется выявленная нами корреляция площади ФАЗ с сывороточным уровнем N-терминального пропептида III проколлагена. PIIINP считается биомаркером матриксного ремоделирования, отражающим темпы продукции фиброзной ткани в миокарде, почках при сердечно-сосудистых заболеваниях, сердечной недостаточности, сахарном диабете, системном иммунном воспалении [37–40]. Вместе с тем мы не обнаружили значимой взаимосвязи сывороточного содержания PIIINP с ЦАЭС и ЦВЭС. В крупном исследовательском проекте Cardiovascular Health Study также не было установлено ассоциации уровня PIIINP в крови с ретинальными артериолярным и веноулярным эквивалентами, что, по мнению авторов, не является удивительным, поскольку син-

тез коллагена III типа экспрессирован в сосудах глазного дна достаточно слабо [41]. В отдельных экспериментальных работах была продемонстрирована (*in vitro*) дифференциация периваскулярных клеток сетчатки в коллаген-продуцирующие фибробласты, однако их вклад в формирование циркулирующего пула фибробластов пока нуждается в уточнении [42].

По-видимому, выявленная нами корреляция площади ФАЗ с уровнем в сыворотке крови PIIINP может отражать не столько их патогенетическую взаимосвязь, сколько simultанность поражения микрососудистого русла сетчатки и матриксного ремоделирования других органов-мишеней АГ — сердца и почек, в ткани и микрососудистом русле которых экспрессия данного биомаркера фиброобразования (PIIINP) считается относительно высокой. Другими словами, установленная ассоциация может служить аргументом в пользу подтверждения как кардиоофтальмических, так и нефроофтальмических взаимосвязей.

Имеющиеся немногочисленные сведения относительно динамики толщины хориоидеи при формировании гипертонической болезни и по мере ее прогрессирования указывают преимущественно на регресс этого параметра. Так, S. Donati и соавторы (2019) отметили, что у пациентов с АГ (средний возраст $52,5 \pm 3,8$ года) толщина хориоидеи была значительно меньшей (251 ± 63 мкм), чем у здоровых лиц (средний возраст $52,2 \pm 4,7$ года; СТХ 320 ± 61 мкм) [11]. По данным исследования D. Hua и соавторов (2019), толщина хориоидеи в центре фовеальной области у здоровых лиц в возрасте 65 лет составила $250,7 \pm 14,17$ мкм, что почти на 10 мкм превышало аналогичный показатель у их ровесников с АГ без офтальмоскопических признаков гипертензивной ангиопатии сетчатки [34]. В определенной мере собственные данные, основанные на оценке результатов корреляционного анализа, подтверждают роль увеличения возраста (в пределах средневозрастной выборки) в истончении СТХ.

В целом результаты собственного исследования и данные, полученные другими авторами, подтверждают значимость оптической когерентной томографии в отношении оптимизации поиска поражения органов-мишеней на доклинической стадии. Применение этого диагностического метода в ходе динамического наблюдения за пациентами с АГ в интересах оценки состояния микроваскулярного русла и толщины хориоидеи в конечном итоге может содействовать замедлению темпов структурно-функционального ремоделирования сетчатки глаз.

Выводы

1. В пределах средневозрастной выборки пациенты с неосложненной эссенциальной АГ характеризуются меньшими значениями ЦАЭС и большей площадью ФАЗ по сравнению с нормотензивными лицами.

2. При гипертонической болезни I–II стадии параметры ретинальной микроциркуляции взаимосвязаны с отдельными факторами кардиоваскулярного риска, а также показателями, отражающими состояние других органов-мишеней АГ — левых отделов сердца и почек. ЦАЭС коррелирует с индексом объема ЛП. ЦВЭС коррелирует с амплитудой зубца R в отведении aVL стандартной ЭКГ, площадь ФАЗ ассоциирована с суточной альбуминурией и суточной концентрацией N-терминального пропептида III проколлагена.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Neves M, Virdis A, Oigman W. Target organ damage in hypertension. *Int J Hypertens*. 2012;2012:454508. doi:10.1155/2012/454508
2. Ikram MK, Ong YT, Cheung CY, Wong TY. Retinal vascular caliber measurements: clinical significance, current knowledge and future perspectives. *Ophthalmologica*. 2013;229(3):125–136. doi:10.1159/000342158
3. Wong TY, Islam FM, Klein R, Klein BE, Cotch MF, Castro C et al. Retinal vascular caliber, cardiovascular risk factors, and inflammation: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(6):2341–2350.
4. Grassi G, Heagerty A, Kjeldsen S, Laurent S, Ruylope N, Rynkiewicz A et al. Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25(6):1105–1187.
5. Breslin D, Gifford J, Fairbairn JF, Kearns TP. Prognostic importance of ophthalmoscopic findings in essential hypertension. *J Am Med Assoc*. 1966;195(5):335–338.
6. Van den Born B, Hulsman C, Hoekstra J, Schlingemann R, van Montfrans G. Value of routine funduscopy in patients with hypertension: systematic review. *Br Med J*. 2005;9(331):73.
7. Барсуков А. В., Корнейчук Н. Н., Песикин И. Н., Гордиенко А. В., Хубулава Г. Г. Норадреналин-секретирующая параганглиома: описание клинического случая. Артериальная гипертензия. 2017;23(3):231–242. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-3-231-242. [Barsukov AV, Korneychuk NN, Pesikin IN, Gordienko AV, Khubulava GG. Norepinephrine-secreting paraganglioma: a clinical case. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2017;23(3):231–242. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-3-231-242. In Russian].
8. Samara WA, Shahlaee A, Adam MK, Khan MA, Chiang A, Maguire JJ et al. Quantification of diabetic macular ischemia using optical coherence tomography angiography and its relationship with visual acuity. *Ophthalmology*. 2017;124(2):235–244. doi:10.1016/j.optha.2016.10.008
9. Iafe NA, Phasukkijwatana N, Chen X, Sarraf D. Retinal capillary density and foveal avascular zone area are age-dependent: quantitative analysis using optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(13):5780–5787. doi:10.1167/iov.16-20045
10. Fujiwara T, Imamura Y, Margolis R, Slakter JS, Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(3):445–450. doi:10.1016/j.ajo.2009.04.029
11. Donati S, Maresca AM, Cattaneo J, Grossi A, Mazzola M, Caprani SM et al. Optical coherence tomography angiography and arterial hypertension: a role in identifying subclinical microvascular damage? *Eur J Ophthalmol*. 2019;1120672119880390. doi:10.1177/1120672119880390
12. Burnasheva MA, Maltsev DS, Kulikov AN, Sherbakova KA, Barsukov AV. Association of chronic paracentral acute middle maculopathy lesions with hypertension. *Ophthalmol Retina*. 2019;S2468–6530(19)30665–7. doi:10.1016/j.oret.2019.12.001
13. Чазова И. Е., Жернакова Ю. В. [от имени экспертов]. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6–31. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179. [Chazova IE, Zhernakova YuV (on behalf of the experts). *Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6–31. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179. In Russian].
14. Agabiti E, France MA, Uk AD, Germany FM, Kerins M, Germany RK et al. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. doi:10.1097/HJH.0000000000001940
15. Heitmar R, Kalitzeos A, Panesar V. Comparison of two formulas used to calculate summarized retinal vessel calibers. *Optom Vis Sci*. 2015;92(11):1085–1091. doi:10.1097/OPX.0000000000000704
16. Kraus MF, Potsaid B, Mayer MA, Bock R, Baumann B, Liu JJ et al. Motion correction in optical coherence tomography volumes on a per A-scan basis using orthogonal scan patterns. *Biomed Opt Express*. 2012;3(6):1182–1199. doi:10.1364/BOE.3.001182
17. Bhanushali D, Anegondi N, Gadde S, Srinivasan P, Chidambara L, Yadav N et al. Linking retinal microvasculature features with severity of diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(9):519–525.
18. Shahlaee A, Samara WA, Hsu J, Say EA, Khan MA, Sridhar J et al. In vivo assessment of macular vascular density in healthy human eyes using optical coherence tomography angiography. *Am J Ophthalmol*. 2016;165:39–46. doi:10.1016/j.ajo.2016.02.018
19. Liew G, Sharrett AR, Wang JJ, Klein R, Klein BE, Mitchell P et al. Relative importance of systemic determinants of retinal arteriolar and venular caliber: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(10):1404–1410. doi:10.1001/archophth.126.10.1404
20. von Hanno T, Bertelsen G, Sjølie A, Mathiesen EB. Retinal vascular calibers are significantly associated with cardiovascular risk factors: the Tromsø Eye Study. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(1):40–46. doi:10.1111/aos.12102
21. Sun C, Wang JJ, Mackey DA, Wong TY. Retinal vascular caliber: systemic, environmental, and genetic associations. *Surv Ophthalmol*. 2009;54(1):74–95.
22. Levy BI, Schiffrin EL, Mourad JJ, Agostini D, Vicaut E, Safar ME et al. Impaired tissue perfusion: a pathology common to hypertension, obesity, and diabetes mellitus. *Circulation*. 2008;118(9):968–976. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.763730

23. Ding J, Waic KL, McGeechan K, Ikram MK, Kawasaki R, Xie J et al. Retinal vascular caliber and the development of hypertension: a meta-analysis of individual participant data. *J Hypertens*. 2014;32(2):207–215. doi:10.1097/HJH.0b013e32836586f4
24. Cuspidi C, Negri F, Giudici V, Sala C. Retinal changes and cardiac remodelling in systemic hypertension. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2009;3(3):205–214. doi:10.1177/1753944709103220
25. Varghese M, Adhyapak SM, Thomas T, Sunder M, Varghese K. The association of severity of retinal vascular changes and cardiac remodelling in systemic hypertension. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2016;10(4):224–230. doi:10.1177/1753944716630869
26. Kanar B, Şimşek EE, Kanar S. Left atrial volume changes is an early marker of end-organ damage in essential hypertension: a multidisciplinary approach to an old problem. *Am J Card*. 2018;121(8):101–102. doi:10.1016/j.amjcard.2018.03.235
27. Huang QX, Zhu PL, Huang F, Lin F, Gao ZH, Chen FL et al. The relationship between association of microalbuminuria and retinal vessel diameter in population with essential hypertension. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2013;52(4):309–312.
28. Kangwagye P, Rwebembera J, Wilson T, Bajunirwe F. Microalbuminuria and Retinopathy among Hypertensive Nondiabetic Patients at a Large Public Outpatient Clinic in Southwestern Uganda. *Int J Nephrol*. 2018(2018):8. doi.org/10.1155/2018/4802396
29. Meyer M, Klein B, Klein R, Palta P, Sharrett AR, Heiss G et al. Central arterial stiffness and retinal vessel calibers the Atherosclerosis Risk in Communities Study-Neurocognitive Study. *J Hypertens*. 2020;38(2):266–273. doi:10.1097/HJH.0000000000002252
30. Wong T, Klein R, Sharrett A, Duncan B, Couper D, Tielsch J et al. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Am Med Assoc*. 2002;287(9):1153–1159.
31. Patton N, Aslam T, Macgillivray T, Pattie A, Deary IJ, Dhillon B. Retinal vascular image analysis as a potential screening tool for cerebrovascular disease: a rationale based on homology between cerebral and retinal microvasculatures. *J Anat*. 2005;206(4):319–348.
32. Leung H, Wang JJ, Rochtchina E, Wong TY, Klein R, Mitchell P. Impact of current and past blood pressure on retinal arteriolar diameter in an older population. *J Hypertens*. 2004;22(8):1543–1549.
33. Lim HB, Kim YW, Nam KY, Ryu CK, Jo YJ, Kim JY. Signal strength as an important factor in the analysis of peripapillary microvascular density using optical coherence tomography angiography. *Ski Rep*. 2019;9(1):16299. doi:10.1038/s41598-019-52818-x
34. Hua D, Xu Y, Zeng X, Yang N, Jiang M, Zhang X et al. Use of optical coherence tomography angiography for assessment of microvascular changes in the macula and optic nerve head in hypertensive patients without hypertensive retinopathy. *Microvasc Res*. 2019;129:103969. doi:10.1016/j.mvr.2019.103969
35. AttaAllah HR, Mohamed AAM, Ali MA. Macular vessels density in diabetic retinopathy: quantitative assessment using optical coherence tomography angiography. *Int Ophthalmol*. 2019;39(8):1845–1859. doi:10.1007/s10792-018-1013-0
36. Sato R, Kunikata H, Asano T, Aizawa N, Kiyota N, Shiga Y et al. Quantitative analysis of the macula with optical coherence tomography angiography in normal Japanese subjects: The Taiwa Study. *Sci Rep*. 2019;9(1):8875. doi:10.1038/s41598-019-45336-3
37. Драпкина О.М., Гегенава Б.Б. N-терминальный пропептид проколлагена III типа в качестве возможного сывороточного маркера фиброза миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(3):17–21. [Drapkina OM, Gegenava BB. N-terminal propeptide of collagen type III as a proposed marker of myocardial fibrosis in type 2 diabetes. *Card Ther Prev*. 2018;17(3):17–21. In Russian].
38. Ghoul BE, Squalli T, Servais A, Elie C, Meas-Yedid V, Trivint C et al. Urinary procollagen III aminoterminal propeptide (PIIINP): a fibrotest for the nephrologist. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(2):205–210. doi:10.2215/CJN.06610909
39. Lieb W, Song RJ, Xanthakis V, Vasan RS. Association of circulating tissue inhibitor of metalloproteinases-1 and procollagen type III aminoterminal peptide levels with incident heart failure and chronic kidney disease. *J Am Heart Association*. 2019;8(7):e011426. doi:10.1161/JAHA.118.011426
40. Wang YC, Lee JK, Lin WC, Wu V. The serum concentrations of procollagen propeptides in hypertensive patients with or without diabetes. *Acta Cardiol Sin*. 2008;24:198–203.
41. Agarwal I, Arnold A, Glazer NL, Barasch E, Djousse L, Fitzpatrick AL et al. Fibrosis-related biomarkers and large and small vessel disease: the Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis*. 2015;239(2):539–546. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.020
42. Covas DT, Panepucci RA, Fontes AM, Silva WA, Orellana MD, Freitas MC et al. Multipotent mesenchymal stromal cells obtained from diverse human tissues share functional properties and gene-expression profile with CD146+ perivascular cells and fibroblasts. *Exp Hematol*. 2008;36(5):642–654. doi:10.1016/j.exphem.2007.12.015

Информация об авторах

Барсуков Антон Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заместитель начальника кафедры госпитальной терапии ФГБВОУ ВО ВМА им. С.М. Кирова Минобороны России;

Щербакова Ксения Александровна — врач-кардиолог клиники госпитальной терапии ФГБВОУ ВО ВМА им. С.М. Кирова Минобороны России;

Мальцев Дмитрий Сергеевич — кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог клиники офтальмологии ФГБВОУ ВО ВМА им. С.М. Кирова Минобороны России;

Бурнашева Мария Андреевна — врач-офтальмолог клиники офтальмологии ФГБВОУ ВО ВМА им. С.М. Кирова Минобороны России;

Куликов Алексей Николаевич — доктор медицинских наук, доцент, начальник кафедры офтальмологии ФГБВОУ ВО ВМА им. С.М. Кирова Минобороны России.

Author information

Anton V. Barsukov, MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Chief, Department of Internal Diseases, Military Medical Academy named after S. M. Kirov;

Ksenia Shcherbakova, MD, Cardiologist, Department of Internal Diseases, Military Medical Academy named after S. M. Kirov;

Dmitrii S. Maltsev, MD, PhD, Ophthalmologist, Department of Ophthalmology, Military Medical Academy named after S. M. Kirov;

Maria A. Burnasheva, MD, Ophthalmologist, Department of Ophthalmology, Military Medical Academy named after S. M. Kirov;

Alexei N. Kulikov, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Chief, Department of Ophthalmology, Military Medical Academy named after S. M. Kirov.