

А.И. Кубарко¹, Е. И. Сологуб¹, Ю.А. Кубарко²

¹ Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь, E-mail: kubarko@bsmu.by, cat-roxana@mail.ru

² Учреждение здравоохранения «Минский консультационно-диагностический центр». E-mail: kubarko@bsmu.by

РАЗЛИЧИЯ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ СОСУДОВ ПАРАМАКУЛЯРНОЙ ОБЛАСТИ СЕТЧАТКИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

УДК 616.12-008.331.1:617.73

Ключевые слова: сосуды глазного дна, парамакулярная область, сахарный диабет, диабетическая ретинопатия, гипергликемия, артериальная гипертензия, гипертоническая ретинопатия.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. Кубарко А.И., Сологуб Е.И., Кубарко Ю.А. Различия морфологических параметров сосудов парамакулярной области сетчатки у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2018, Т. 2, № 1, С. 182–189.

Цель работы. Изучить влияние артериальной гипертензии и гипергликемии при сахарном диабете на морфологические параметры сосудов парамакулярной области глазного дна, выявить различия в состоянии микроциркуляторных сосудов сетчатки глаза и кардиоваскулярных рисков.

Материалы и методы. Оценка морфологических параметров сосудов проводилась с помощью компьютерной программы ARIA: Automated Retinal Image Analyzer nativev 1.0 на цифровых фотографиях глазного дна 50 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) на непролиферативной и препролиферативной стадиях диабетической ретинопатии: 20 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) I–II степени и 40 практически здоровых лиц. Фотографии глазного дна получали с использованием фундус-камер Visucam Pro Nm, Carl Zeiss (Germany) и камеры Visucam 500, Carl Zeiss (Germany) при обследовании пациентов и здоровых лиц в учреждениях здравоохранения «Минский консультационно-диагностический центр» и 10-я клиническая больница г. Минска.

Анализируемые ветви сосудов на основании их окраски, диаметра и места отхождения от более крупных сосудов визуально подразделялись на артериальные и венозные. Оценены следующие параметры сосудов: количество, диаметр и плотность ветвей сосудов парамакулярной области, извитость и разветвленность верхних и нижних височных артериальных и венозных сосудов.

Результаты. У пациентов с СД 2 типа на непролиферативной стадии диабетической ретинопатии наблюдается преимущественное снижение количества артериальных сосудов; уменьшение внутреннего диаметра; увеличение извитости артериальных и венозных сосудов парамакулярной области сетчатки.

У пациентов с СД 2 остается без изменений разветвленность сосудов сетчатки, что свидетельствует об отсутствии морфологических признаков неоваскуляризации у этой категории пациентов.

У пациентов с АГ выявлено менее выраженное снижение количества ветвей артериальных сосудов, плотности сосудов парамакулярной области по сравнению с пациентами, страдающими СД 2 типа. У пациентов с СД 2 типа определялось более значимое увеличение извитости ветвей нижней височной артерии по сравнению с пациентами, страдающими АГ.

Заключение. Исследование методами количественной оценки параметров сосудов глазного дна у здоровых лиц и пациентов с СД 2 и АГ выявлено, что на ранних стадиях пациенты с СД 2 имеют более выраженное снижение количества ветвей сосудов и уменьшение внутреннего диаметра; увеличение извитости артериальных и венозных сосудов парамакулярной области сетчатки, чем пациенты с АГ. Полученные результаты свидетельствуют о том, что обменные сосуды мелкого калибра являются мишенью действия гипергликемии при СД и АГ. В случае прогрессирования выявленных изменений в сосудах парамакулярной области сетчатки их необходимо рассматривать в качестве предикторов кардиоваскулярных рисков.

A.I. Kubarko ¹, E.I. Sologub ¹, Y.A. Kubarko ²

¹ Belarusian State Medical University

² Minsk Consulting and Diagnostic Centre

DIFFERENCES IN MORPHOLOGICAL PARAMETERS OF THE VESSELS OF THE PARAMACULAR RETINA AREA IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND DIABETES MELLITUS

Key words: retinal vessels, paramacular area, diabetes mellitus, diabetic retinopathy, hyperglycemia, arterial hypertension, hypertensive retinopathy.

FOR REFERENCES. Kubarko A.I., Sologub E.I., Kubarko Y.A. Razlichiya morfologicheskikh parametrov sudov paramakulyarnoy oblasti setchatki u pazientov s arterial'noy gipertenziey i sacharnym diabetom [Differences in morphological parameters of the vessels of the paramacular retina area in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus]. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2018, vol. 2, no. 1, pp. 182–189.

Objective. To study the effect of arterial hypertension and hyperglycemia in diabetes mellitus on the morphological parameters of the paramacular area vessels of the eye fundus to identify differences in the state of the retina vessels and cardiovascular risks

Material and methods. The evaluation of the morphological parameters of the vessels was carried out with the help of software ARIA (Automated Retinal Image Analyzer) native v 1,0 on the digital photos of the eye fundus of 50 patients with type 2 diabetes mellitus on the nonproliferative and pre-proliferative stages of diabetic retinopathy; 20 patients with arterial hypertension of 1–2 degrees and 40 healthy subjects. Photos of the eye fundus obtain using fundus camera Visucam Pro Nm, Carl Zeiss (Germany) and camera Visucam 500, Carl Zeiss (Germany) when examining patients and subjects in Minsk Consulting and Diagnostic Centre and Minsk City Clinical hospital №10.

The analyzed vessels branches were visually divided into arterial and venous ones taking in account their color, diameter and location of the site of main vessels from which it were branching.

Results. In patients with type 2 diabetes mellitus on non diabetic retinopathy stages a reduction of the number of the branches of predominantly of arterial blood vessels, reduction of the internal diameter, and an increase of a crimp the arterial and venous vascular of paramacular area of the retina were identified. The branching of the retina vessels in patients with diabetes mellitus remain unchanged that indicates the absence of morphological signs of neovascularization.

Hypertensive patients showed minimal reduction in the number of blood vessels branches, minimal decrease in vascular density in paramacular area of retina and minimal increase tortuosity branches of the lower east artery, than patients with type 2 diabetes mellitus.

Conclusion. The study of the morphological parameters of the vessels of eye fundus in healthy subjects, in patients with type 2 diabetes mellitus and patients with arterial hypertension by methods of quantitative evaluation, revealed in the early stages of type 2 diabetes mellitus a decrease in the number of branches of the vessels greater, compares with patients with hypertension, a decrease in internal diameter and increase in the tortuosity of arterial and venous vessels of the paramacular retina area, suggesting that small nutrition vessel are the target of hyperglycemia, other factors of diabetes mellitus and arterial hypertension. The revealed morphological changes in vessels of paramacular aea of the retina can be, in case of their progression, considered as a predictor of cardiovascular risks.

Введение

Повреждение сосудов при СД 2 и АГ является одной из ведущих причин нарушения функции органов и тканей-мишеней (сердца, мозга, почек, сетчатки) и высокой смертности [1, 2]. Сосуды глаз представляют особый интерес для выявления ранних повреждений микроциркуляторных сосудов ввиду их доступности для прямой офтальмоскопии и

исследования методами оптической когерентной томографии, флюоресцентной ангиографии, сканирующей лазерной офтальмоскопии, видео- и фотосъемки. Исследование динамики повреждения сосудов сетчатки на различных стадиях ретинопатии при СД и АГ открывает возможности для более глубокого понимания тонких механизмов различий во влиянии гипергликемии, проявляющихся на пролифератив-

ной стадии СД 2 новообразованием сосудов, и во влиянии АГ, проявляющимся снижением плотности сосудов сетчатки. Для решения этой задачи требуется проведение дальнейших исследований состояния сосудов глазного дна и сетчатки на ранних стадиях развития АГ и СД 2 [3].

Традиционно оценка кардиоваскулярных рисков фокусируется главным образом на выявлении таких факторов как: повышенный уровень холестерина и глюкозы, атерогенные фракции липопротеинов в крови, артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, но изменения отдельно взятых из них не всегда являются предиктором риска развития патологии сосудов [4].

Выявление на ранних, доклинических, стадиях развития атеросклероза, АГ и СД повреждения микроциркуляторных сосудов, как дополнительного фактора риска кардиоваскулярных событий, стало основанием для разработки новых неинвазивных методов оценки морфологических параметров сосудов микроциркуляторного русла и их реакции на различные воздействия [5, 6].

Особый акцент в исследованиях сосудов последних лет был сделан на оценку состояния микроциркуляторных сосудов органов- и тканей-мишеней при АГ и СД и, в частности, структурных и функциональных изменений стенки и эндотелия микроциркуляторных сосудов сетчатки [2, 7].

По данным офтальмоскопических наблюдений отмечалось, что у пациентов с АГ часто выявляется уменьшение числа капилляров [8], а также общее сужение артериол, с которым связывали уменьшение отношения диаметра артериол к диаметру венул (А/В, артериоло-венулярное отношение). На основании результатов подсчета числа сосудов и определения их размеров был сделан вывод, что разрежение капилляров и снижение артериоло-венулярного отношения являются предикторами прогрессирования гипертензии в будущем [9, 10]. По данным литературы у пациентов с АГ часто выявляется и расширение венул, которое может быть как самостоятельной причиной, так и следствием нарушений микроциркуляторной гемодинамики в сетчатке [11].

Исследование состояния сосудов сетчатки у пациентов с СД выявило изменение их морфологических параметров и дало основание предполагать, что нарушение микрососудистой гемодинамики может быть одним из ведущих факторов развития как самого СД при нарушении толерантности к глюкозе, так и развития его осложнений [12, 13]. У пациентов с АГ и у пациентов с СД выявлялось снижение артериоло-венулярного отношения, которое могло быть обусловлено либо сужением артериол, либо расширением венул или обоими этими факторами [14, 15, 16, 17].

Таким образом, в многочисленных исследованиях было показано, что как у пациентов с АГ, так и при СД выявляются сходные изменения в сосудах сетчатки, что стало основанием для выдвижения предположений о том, что эти микроциркуляторные изменения могут быть одним из важных проявлений более общего

патологического процесса, лежащего в основе болезни малых сосудов [18, 19].

В соответствии с выдвигаемыми предположениями о системном характере болезни малых сосудов, при выявлении у пациентов морфологических изменений микрососудов в сетчатке глаза, можно предполагать повреждение сосудов в других органах-мишенях – сердце, мозге и почках. Результатами исследований последних десятилетий показано, что наличие у пациента повреждения сосудов сетчатки связано с риском развития мозговых инсультов и когнитивных нарушений [20, 21], стенокардии и инфаркта миокарда [22], с развитием микроальбуминурии и более глубокого нарушения функции почек [23, 24].

Возможности своевременного принятия мер по эффективной профилактике повреждения сосудов в органах-мишенях АГ и СД уменьшаются при выявлении в сосудах сетчатки признаков гипертензивной ретинопатии и пролиферативной диабетической ретинопатии [25], нередко сопровождаемых существенным снижением зрения, по поводу чего пациенты и обращаются за медицинской помощью. Разработка методов для выявления ранних доклинических изменений сосудов сетчатки и их морфофункциональных показателей могут стать важными для ранней диагностики, прогноза развития и выработки тактики дифференцированного лечения пациентов с АГ и СД с целью предупреждения повреждения их органов- и тканей-мишеней.

Цель исследования

Изучить влияние артериальной гипертензии и гипергликемии при сахарном диабете на морфологические параметры сосудов парамакулярной области глазного дна, выявить различия изменений в состоянии микроциркуляторных сосудов сетчатки глаза и кардиоваскулярных рисков.

Материалы и методы

Оценка морфологических параметров сосудов проводилась с помощью компьютерной программы ARIA: Automated Retinal Image Analyzer nativev 1.0 на 70 цифровых фотографиях: 20 фотографий глазного дна (13 мужчин и 7 женщин) практически здоровых испытуемых (контрольная группа 1); 30 фотографий пациентов (13 мужчин и 17 женщин) СД 2 (СД 2 группа 1), диабетическая ретинопатия, непролиферативная стадия, диагностированных врачом-эндокринологом и врачом-офтальмологом; и 20 пациентов (7 мужчин, 13 женщин) с АГ I–II степени (АГ I–II группа 1), диагностированной врачом-терапевтом. Фотографии глазного дна этих испытуемых и пациентов получены с использованием фундус-камеры Visucam Pro Nm, Carl Zeiss (Germany) при их обследовании в учреждении здравоохранения «Минский консультационно-диагностический центр».

Кроме того, с помощью обновленной компьютерной программы ARIA: Automated Retinal Image Analyzer 1.0 проанализировано 40 цифровых фотографий глазного дна: 20 фотографий (16 мужчин и 4 женщины) практически здоровых испытуемых

(контрольная группа 2) и 20 фотографий пациентов (5 мужчин, 15 женщин) с СД 2 (СД 2 группа 2), диабетическая ретинопатия, препролиферативная стадия, экссудативно-геморрагическая фаза, диагностированная врачом-эндокринологом и врачом-офтальмологом. Фотографии глазного дна этих пациентов получены с использованием фундус-камеры VisuCam 500, Carl Zeiss (Germany) при обследовании их в 10-й клинической больнице г. Минска.

Средний возраст пациентов с СД составил $55,3 \pm 15,6$ лет, уровень глюкозы в крови $8,2 \pm 2,17$ ммоль/л, продолжительность заболевания $12,8 \pm 8,1$ лет. Возраст пациентов с АГ – $49 \pm 15,4$ лет, систолическое АД крови в плечевой артерии – $142,8 \pm 14,6$ мм рт. ст., диастолическое – $84,3 \pm 10,1$ мм рт. ст. Возраст испытуемых контрольной группы составил $41,4 \pm 8,6$ лет, артериальное давление крови и уровень глюкозы у них были в пределах возрастной нормы.

Исследование состояния сосудов проводилось в парамакулярной области глазного дна на площади, ограниченной кольцом, расположенным его внутренним краем на расстоянии равном радиусу диска зрительного нерва от центра макулы и имеющего толщину, равную размеру радиуса диска зрительного нерва (рисунок 1).

Анализируемые ветви сосудов на основании их окраски, диаметра и места отхождения от более крупных сосудов визуально подразделялись на артериальные и венозные.

Были исследованы следующие параметры: количество, диаметр и плотность сосудов парамакулярной области, извитость и разветвленность верхних и нижних ветвей височных артерий и вен.

Количество сосудов подсчитывалось на основании результатов их выделения программой ARIA. Диаметр сосудов определялся как среднее значение всех поперечных сечений, находящихся на расстоянии 1 px и идущих перпендикулярно продольной оси сосуда. При вычислении среднего значения диаметра, суммарной площади сосудов и их плотности в пределах кольца исключали сосуды верхней и

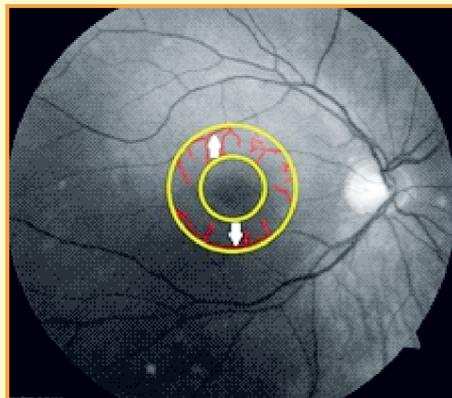


Рисунок 1. Цифровая фотография глазного дна левого глаза здорового испытуемого; кольцо, на площади которого исследовалось состояние сосудов глазного дна.

нижней височной артерии, в случае попадания их в область исследования, с целью определения перечисленных параметров только наиболее мелких сосудов. Параметры более крупных сосудов верхней и нижней височной артерии и вены измерялись и анализировались отдельно.

Извитость и разветвленность сосудов оценивались визуально. Под извитостью подразумевалось количество изгибов, которое совершает сосуд, за исключением изгибов в местах разветвления сосуда. Под разветвленностью – количество ответвлений, отходящих от сосуда.

Полученные данные обработаны при помощи программ «Microsoft Excel» и «Statsoft. STATISTICA 10,0». Все полученные результаты подчинялись закону нормального распределения, поэтому достоверность определялась вычислением коэффициента Стьюдента. Достоверными считались изменения при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты подсчета общего количества сосудов на исследованной площади парамакулярной области глазного дна, а также количества и диаметра артериальных и венозных сосудов в отдельности для каждого испытуемого представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, у пациентов с СД 2 общее количество сосудов на 20 % ($p < 0,01$), а число артериол на 40 % ($p < 0,01$) было меньше, чем у здоровых лиц. У пациентов с АГ выявлено снижение количества артериол на 20 % ($p < 0,05$). Объяснить выявленные изменения можно тем, что стенка мелких сосудов оптически прозрачна и на фотографиях глазного дна четко контрастируется лишь столбик форменных элементов, по размеру которого можно судить о внутреннем диаметре, извитости сосудов, характере группирования эритроцитов в сосуде и некоторых других параметрах. При сужении просвета сосуда до размеров, когда прохождение по нему форменных элементов становится невозможным, сосуд может становиться на фотографии невидимым и при оценке выявленного нами снижения общего количества сосудов в парамакулярной области, необходимо учитывать такую возможность. Полученные результаты о снижении числа сосудов глазного дна при АГ, выявленные нами [26], совпадают с данными литературы и результатами, полученными другими авторами [8].

Выдвинутое предположение о прекращении кровотока в сосудах, как о возможной причине кажущегося уменьшения некоторого числа сосудов сетчатки у пациентов с СД 2 и АГ, подтверждается выявленным уменьшением их диаметра.

Из таблицы 1 видно, что внутренний диаметр сосудов с учетом коэффициента увеличения оптической системы фундус-камеры равного 4,5, составил у здоровых испытуемых около 28 мкм для ветвей артериальных и 26 мкм – для венозных сосудов. Видно, что у пациентов с СД 2 имеется достоверное сужение сосудов, внутренний диаметр которых составил для ветвей артериальных сосудов около 18 мкм и венозных – 19,3 мкм. Диаметр суженных артериол сопоставим с размерами больших лимфоцитов и

А.И. Кубарко, Е.И. Солгоуб, Ю.А. Кубарко – Различия морфологических параметров сосудов парамакулярной области сетчатки...

Таблица 1 – Количество, диаметр и относительная плотность ($S_{\text{сосудов}} / S_{\text{колыца}}$) сосудов в парамакулярной области глазного дна

Параметр	Здоровые испытуемые, n = 20	Пациенты с СД 2, n = 30	Пациенты с АГ, n = 20
Общее количество сосудов	18±3	15±3**	17±3
Количество артериальных сосудов	10±2	6±2**	8±2*
Количество венозных сосудов	8±3	9±2	9±2
Диаметр артериальных сосудов, пк	6,2±0,7	4±0,7**	5,7±0,8
Диаметр венозных сосудов, пк	5,8±0,3	4,3±0,7**	5,7±0,8
Относительная плотность сосудов, %	7,9±0,9	5,6±1,4**	7,0±1,3*

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

А.И. Кубарко, Е.И. Солгоуб, Ю.А. Кубарко – Различия морфологических параметров сосудов парамакулярной области сетчатки...

моноцитов, которые перемещаясь с током крови через эти и более мелкие сосуды, могут перекрывать в них кровоток, превращая их в оптически прозрачные, не определяемые на фотографиях глазного дна.

Можно предположить, что сужение просвета сосудов при СД является следствием гликозилирования структурных компонентов мембран эндотелия и гладких миоцитов кровеносных сосудов, что приводит к увеличению ковалентного связывания ими белков циркулирующей крови и накопления их в стенке сосудов. В литературе встречаются данные, что при диабетической ретинопатии повышается синтез коллагена 2-го типа, входящего в состав базальной мембраны эндотелия [27].

Расчет с использованием формулы 1 суммарной площади сосудов в пределах сегмента, на котором они располагались, показал, что у пациентов с СД 2 она была ниже на 29 % ($p < 0,01$), а у пациентов с АГ на 11 % ($p < 0,05$), чем у здоровых лиц контрольной группы.

$$S_{\text{сосудов}} = \sum (d_{\text{сосудов}} \times l_{\text{длина сосудов}}) \quad (1)$$

Отношение площади сосудов к неизменной площади сегмента, на котором располагались эти сосуды, составило у пациентов с СД 5,6±1,4 % и 7,0±1,3 %, и было ниже величины этого отношения у испытуемых контрольной группы – 7,9±0,9 % (таблица 1). При этом, у пациентов с СД 2 была на 24,7 % меньше общая длина сосудов, чем у испытуемых контрольной группы, а у пациентов с АГ общая длина сосудов не отличалась от длины сосудов испытуемых контрольной группы 1.

Для верификации выявленных у пациентов с СД 2 морфологических изменений сосудов парамакулярной области глазного дна было проанализировано состояние сосудов этой области еще у 20 пациентов с СД 2 и у 20 здоровых испытуемых, на фотографиях глазного дна, выполненных другой фундус-камерой – Visucam 500, CarlZeiss (Germany), и с использованием

более поздней версией компьютерной программы ARIA: Automated Retinal Image Analyzer v.1.0. По этим причинам результаты анализа морфологических параметров сосудов парамакулярной области у пациентов с СД 2 и испытуемых контрольной группы 2 не суммировались с данными, приведенными в таблице 1, и приводятся отдельно. Средний возраст здоровых лиц 2-й группы контроля составил 42,3±7,9 лет. Средний возраст пациентов с СД 2 группы 2 составлял 58,8±15,2 лет. Продолжительность заболевания СД 2 составила у этих пациентов 11,9±7,8 лет, уровень глюкозы в крови 7,9±2,3 ммоль/л.

Результаты подсчета числа сосудов приведены в таблице 2, свидетельствуют о том, что у пациентов с СД 2 2-й группы наблюдается уменьшение общего количества сосудов на 31 % ($p < 0,01$) и числа артериол на 48 % ($p < 0,01$). Эти данные повторяют результаты подсчета числа сосудов у пациентов 1-й группы с СД 2.

Из таблицы 2 видно, что внутренний диаметр сосудов, выраженный в пк, примерно в 2 раза меньше у пациентов с СД 2 группы и у здоровых лиц 2-й контрольной группы, чем у исследуемых лиц 1-х групп. Это объясняется меньшим в 2 раза оптическим увеличением изображения фундус-камеры, применявшейся при фотографировании сосудов глазного дна у пациентов с СД 2-й группы и испытуемых 2-й контрольной группы, в сравнении с фундус-камерой, использованной при фотографировании глазного дна пациентов и здоровых испытуемых 1-х групп. Из таблицы 2 видно также, что у пациентов 2-й группы с СД, так же, как и у пациентов 1-й группы с СД, диаметр сосудов был меньше, чем у здоровых лиц 2-й контрольной группы.

Расчет с использованием формулы 1 суммарной площади сосудов в пределах сегмента, на котором они располагались, и отношения площади сосудов к площади сегмента показал, что у пациентов 2-й группы с СД это отношение составило 8.1±1.8 % и было ниже,

Таблица 2 – Количество, диаметр и относительная площадь ($S_{\text{сосудов}} / S_{\text{кольца}}$) сосудов в парамакулярной области глазного дна у пациентов с сахарным диабетом

Параметр	Здоровые испытуемые, n = 20	Пациенты с СД 2, n = 30	Пациенты с АГ, n = 20
Общее количество сосудов	18±3	15±3**	17±3
Количество артериальных сосудов	10±2	6±2**	8±2*
Количество венозных сосудов	8±3	9±2	9±2
Диаметр артериальных сосудов, пк	6,2±0,7	4±0,7**	5,7±0,8
Диаметр венозных сосудов, пк	5,8±0,3	4,3±0,7**	5,7±0,8
Относительная плотность сосудов, %	7,9±0,9	5,6±1,4**	7,0±1,3*

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Таблица 3 – Извитость сосудов глазного дна

Параметр		Артерии		Вены	
		Верхняя височная	Нижняя височная	Верхняя височная	Нижняя височная
Здоровые испытуемые, n = 40		3,97±2,15	3,53±2,16	3,03±1,76	3,94±1,76
Пациенты с СД, n = 50		6,18±2,68**	6,9±2,86**	5,5±2,72**	6,8±2,58**
Пациенты с АГ, n = 20		5,38±1,92	6,63±2,39**	2,63±1,92	3,5±1,69

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

чем у испытуемых контрольной группы $10.3 \pm 2,1$ % ($p < 0,05$). При этом, у пациентов с СД 2 общая длина сосудов была на 18 % меньше, чем у испытуемых контрольной группы.

Так как параметры извитости и разветвленности сосудов не зависят от коэффициента увеличения оптической системы фундус-камеры и компьютерной программы оценки других параметров сосудов, поскольку оценивались визуально, то результаты, полученные при исследовании этих характеристик сосудов, суммированы для пациентов и здоровых испытуемых 1-й и 2-й групп (таблица 3).

Как видно из представленных в таблице 3 данных, увеличение извитости ветвей сосудов артериального и венозного типов наблюдалось у пациентов с СД 2 ($p < 0,01$): извитость верхней височной артерии увеличилась на 56 %, нижней височной артерии на 95 %, верхней височной вены на 82 % и нижней височной вены на 73 %, в сравнении с извитостью этих сосудов у испытуемых контрольной группы. Одной из ее причин является реакция эндотелия стенки сосудов сетчатки на гипоксию, проявляющаяся избыточной продукцией эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF), который оказывает разносто-

роннее влияние на структурные изменения и ремоделирование сосудов [28]. Можно предположить, что с увеличением извитости сосудов увеличивается их площадь и, как результат, площадь перфузии и обменной поверхности.

Увеличение извитости верхней височной артерии на 88 % наблюдалось у пациентов с АГ ($p < 0,01$), и это увеличение, вероятно, также можно рассматривать как проявление реакции эндотелия сосудов на снижение доставки кислорода, вызванное уменьшением числа артериальных сосудов парамакулярной области на 20 % ($p < 0,05$). Увеличение извитости и, как следствие, увеличение площади артериального сосуда в определенной степени могут увеличить доставку кислорода и компенсировать возникающую тканевую гипоксию.

При исследовании разветвленности сосудов достоверных изменений этого параметра выявлено не было. Отсутствие увеличения разветвленности сосудов у пациентов с АГ было ожидаемым и согласуется с данными об уменьшении при этом заболевании плотности сосудов сетчатки, полученными нами и другими авторами ранее [8]. Возможной причиной отсутствия увеличения разветвленности сосудов парамакулярной

области сетчатки у пациентов с СД 2 было то, что исследование проводилось на относительно ранней – препролиферативной стадии диабетической ретинопатии, когда процессы неоваскуляризации сетчатки могут еще не выявляться [25, 29].

По литературным данным у пациентов с СД и АГ изменяются морфологические параметры наиболее крупных ветвей центральной артерии и вены сетчатки, и эти изменения ассоциированы не только с риском прогрессирования СД и АГ, но и с риском нарушения функции органов-мишеней этих заболеваний [29]. У пациентов с измененными сосудами сетчатки выявлены увеличение частоты кардиоваскулярных событий [9, 14, 22], инсультов [30, 31], альбуминурии [32], развития когнитивных нарушений и деменции [6, 21].

Зависимость степени повреждения сосудов парапапиллярной области сетчатки от длительности заболевания и различия в реакции сосудов на действие света у пациентов с СД и атеросклеротическим повреждением сосудов можно использовать для выявления тонких различий между повреждениями сосудов при СД и других сердечно-сосудистых заболеваниях и как тонкий маркер оценки прогрессирования повреждения [33].

В настоящем исследовании выявлено, что на относительно ранних стадиях заболевания СД 2 и АГ у пациентов обнаруживаются изменения сосудов малого диаметра – концевых участков артериол диаметром около 20 мкм, расположенных в парамакулярной области сетчатки и переходящих в капилляры. Уменьшение числа сосудов, их сужение, увеличение извитости и длины суженных артериол более выражены у пациентов с СД 2, чем у пациентов с АГ. Следовательно, снижение кровотока в сосудах центральной области сетчатки и глубина гипоксии нейронов сетчатки будут более выраженными у пациентов с СД 2, что способствует прогрессированию морфологических изменений по мере увеличения продолжительности заболевания [34]. В литературе имеются данные, что гипоксия сопровождается накоплением в тканях индуцируемого гипоксией фактора HIF-1, инициирующего экспрессию зависимых от него генов, контролирующего образование в эндотелии эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF), в почках эритропоэтина (ЕРО) и ферментов гликолиза, что повышает устойчивость тканей к гипоксии за счет стимуляции роста сосудов, увеличения доставки кислорода гемоглобином, перехода на гликолитический путь получения энергии. Гликозилирование белков сосудистой стенки, действие VEGF и других факторов гипоксии на сосуды сетчатки, проявляется у пациентов с СД нарастающими по степени выраженности морфологических изменений и ремоделированием сосудов:

сужением сосудов, снижением плотности, увеличением извитости на ранних стадиях и активированием роста новых сосудов – неоваскуляризации на пролиферативной стадии диабетической ретинопатии [35].

Можно предположить, что АГ, сопровождаемая с одной стороны, более умеренным сужением сосудов сетчатки, в сравнении с подобными изменениями при СД, а с другой – увеличением перфузионного давления, предотвращающего существенное снижение кровотока, вероятно, не ведет к развитию такой глубины гипоксии, которая бы стимулировала образование HIF-1 и VEGF в количествах, вызывающих неоваскуляризацию сетчатки.

Выявленные нами изменения морфологии микроциркуляторных сосудов в парамакулярной области у пациентов с СД 2 и АГ являются отражением имеющегося при этих заболеваниях несоответствия между микрогемодинамикой и метаболическими потребностями сетчатки. Выявленные изменения в сетчатке являются проявлением более общих процессов системного повреждения или болезни малых сосудов [19]. Одним из подтверждений системного характера повреждения малых сосудов и нарушения гемодинамического соответствия метаболическим потребностям, развивающимся при АГ, может быть выявленное у пациентов с АГ уменьшение объемов вещества и увеличение размеров желудочков головного мозга, являющихся следствием повреждения мозговых сосудов и снижения мозгового кровотока [36].

Заключение

Исследование методами количественной оценки параметров сосудов глазного дна у здоровых лиц и пациентов с СД 2 и АГ позволило обнаружить у пациентов с СД 2 на ранних стадиях заболевания более выраженное снижение количества сосудов парамакулярной области, уменьшение внутреннего диаметра, увеличение извитости артериальных и венозных сосудов парамакулярной области сетчатки, чем у пациентов с АГ, свидетельствующие о том, что обменные сосуды мелкого калибра являются мишенью действия гипергликемии, других факторов СД и АГ. Полученные результаты свидетельствуют о том, что обменные сосуды мелкого калибра являются мишенью действия гипергликемии при СД и АГ. В случае прогрессирования выявленных изменений в сосудах парамакулярной области сетчатки их необходимо рассматривать в качестве предикторов кардиоваскулярных рисков.

Источник финансирования – государственный бюджет.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

References

[1] Smirnova O.M. Diabeticheskaya retinopatiya. Rezul'taty mezhdunarodnykh mnogozentrovnykh issledovaniy [Diabetic retinopathy. Results of international multicentre studies]. *Sacharnyy diabet*, 2010, vol. 13, no. 1, pp. 80–87. (in Russian).

[2] Lockhart C.J., Hamilton P.K., Quinn C.E., McVeigh G.E. End-organ dysfunction and cardiovascular outcomes: the role of the microcirculation. *Clinical Science*, 2009, vol. 116, no. 3, pp. 175–190.

- [3] Grosso A., Veglio F., Porta M., Grignolo F.M., Wong T.Y. Hypertensive retinopathy revisited: some answers, more questions. *Br J Ophthalmol*, 2005, vol. 89, no. 12, pp. 1646–1654.
- [4] Kannel W.B. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA*, 1996, vol. 275, no. 20, pp. 1571–1576.
- [5] Arichika S., Uji A., Ooto S., Muraoka Y., Yoshimura N. Effects of age and blood pressure on the retinal arterial wall, analyzed using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. *Sci Rep*, 2015, vol. 20, no. 5, pp. 12283. doi: 10.1038/srep12283.
- [6] Cheung C.Y., Ikram M.K., Chen C., Wong T.Y. Imaging retina to study dementia and stroke. *Prog Retin Eye Res*, 2017, vol. 57, pp. 89–107.
- [7] Lockhart C.J., McVeigh G.E., Cohn J.N. Measuring endothelial function. *Curr Diab Rep*, 2006, vol. 6, no. 4, pp. 267–273.
- [8] Noon J.P., Walker B.R., Webb D.J., Shore A.C., Holton D.W., Edwards H.V., Watt G.C. Impaired microvascular dilatation and capillary rarefaction in young adults with a predisposition to high blood pressure. *J Clin Invest*, 1997, vol. 99, no. 8, pp. 1873–1879.
- [9] Ikram M.K., Wittteman J.C., Vingerling J.R., Breteler M.M., Hofman A., de Jong P.T. Retinal vessel diameters and risk of hypertension: the Rotterdam Study. *Hypertension*, 2006, vol. 47, no. 2, pp. 189–194.
- [10] Norrelund H., Christensen K.L., Samani N.J., Kimber P., Mulvany M.J., Korsgaard N. Early narrowed afferent arteriole is a contributor to the development of hypertension. *Hypertension*, 1994, vol. 24, no. 3, pp. 301–308.
- [11] Ikram M.K., de Jong F.J., Vingerling J.R., Wittteman J.C., Hofman A., Breteler M.M., de Jong P.T. Are retinal arteriolar or venular diameters associated with markers for cardiovascular disorders? The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004, vol. 45, no. 7, pp. 2129–2134.
- [12] Tooke J.E. Microvascular function in human diabetes: a physiological perspective. *Diabetes*, 1995, vol. 44, no. 7, pp. 721–726.
- [13] Caballero A.E., Arora S., Saouaf R., Lim S.C., Smakowski P., Park J.Y., King G.L., LoGerfo F.W., Horton E.S., Veves A. Microvascular and macrovascular reactivity is reduced in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes*, 1999, vol. 48, no. 9, pp. 1856–1862.
- [14] Wong T.Y., Klein R., Sharrett A.R., Schmidt M.I., Pankow J.S., Couper D.J., Klein B.E., Hubbard L.D., Duncan B.B. Retinal arteriolar narrowing and risk of diabetes mellitus in middle-aged persons. *JAMA*, 2002, vol. 287, no. 19, pp. 2528–2533.
- [15] Ikram M.K., Janssen J.A., Roos A.M., Rietveld I., Wittteman J.C., Breteler M.M., Hofman A., van Duijn C.M., de Jong P.T. Retinal vessel diameters and risk of impaired fasting glucose or diabetes: the Rotterdam study. *Diabetes*, 2006, vol. 55, no. 2, pp. 506–510.
- [16] Wong T.Y., Mitchell P. Hypertensive retinopathy. *N Engl J. Med*, 2004, vol. 351, no. 22, pp. 2310–2317.
- [17] Cheung N., Wang J.J., Klein R., Couper D.J., Sharrett A.R., Wong T.Y. Diabetic retinopathy and the risk of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *DiabetesCare*, 2007, vol. 30, no. 7, pp. 1742–1746.
- [18] Patton N., Aslam T., Macgillivray T., Pattie A., Deary I.J., Dhillon B. Retinal vascular image analysis as potential screening tool for cerebrovascular disease: a rationale based on homology between cerebral and retinal microvasculatures. *J. Anat*, 2005, vol. 206, no. 4, pp. 319–348.
- [19] Thompson Ch. S., Hakim A. M. Living beyond our physiological means: small vessel disease of the brain is an expression of a systemic failure in arteriolar function: a unifying hypothesis. *Stroke*, 2009, vol. 40, no. 5, pp. e322–e330.
- [20] Doubal F.N., MacGillivray T.J., Patton N., Dhillon B., Dennis M.S., Wardlaw J.M. Fractal analysis of retinal vessels suggests that a distinct vasculopathy causes lacunar stroke. *Neurology*, 2010, vol. 74, no. 14, pp. 1102–1107.
- [21] Ding J., Patton N., Deary I.J., Strachan M.W., Fowkes F.G., Mitchell R.J., Price J.F. Retinal microvascular abnormalities and cognitive dysfunction: a systematic review. *Br J Ophthalmol*, 2008, vol. 92, no. 8, pp. 1017–1025.
- [22] McGeechan K., Liew G., Macaskill P., Irwig L., Klein R., Klein B.E., Wang J.J., Mitchell P., Vingerling J.R., Dejong P.T., Wittteman J.C., Breteler M.M., Shaw J., Zimmet P., Wong T.Y. Meta-analysis: retinal vessel caliber and risk for coronary heart disease. *Ann Intern Med*, 2009, vol. 151, no. 6, pp. 404–413.
- [23] Blum, M., Saemann A., Wolf G. The eye, the kidney and microcirculation. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, vol. 26, no. 1, pp. 4–6.
- [24] D'Souza, Y.B., Short C. D. The eye – a window on the kidney. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, vol. 24, no. 12, pp. 3582–3584.
- [25] Ohno T., Takamoto S., Motomura N. Diabetic retinopathy and coronary artery disease from the cardiac surgeon's perspective. *Ann Thorac Surg*, 2008, vol. 85, no. 2, pp. 681–689.
- [26] Kubarko A.I., Kubarko N.P., Kubarko Yu.A., Buben E.A., Bur E.A. Sostoyanie sosudov setchatki, svetovoy i kontrastno-zvetovoy chuvstvitel'nosti u pazientov s arterial'noy gipertenziey [The state of retinal vessels, light and contrast-color sensitivity of visual system in patients with arterial hypertension]. *Oftal'mologiya. Vostochnaya Evropa*, 2014, no. 4(23), pp. 223–231. (in Russian).
- [27] Reva G.V., Moiseeva N.Yu., Kiyaniza N.V., Shvareva N.I., Matveev A.G. Mikroziirkulyatornye izmeneniya v setchatke pri diabeticheskoy retinopatii [Microcirculatory changes in the retina in diabetic retinopathy]. *Uspechi sovremennogo estestvoznaniya*, 2004, no. 8, pp. 65–66. (in Russian).
- [28] Bry M., Kivelä R., Leppänen V.M., Alitalo K. Vascular endothelial growth factor-B in physiology and disease. *Physiol Rev*, 2014, vol. 94, no. 3, pp. 779–794.
- [29] Ikram M.K., Cheung C.Y., Lorenzi M., Klein R., Jones T.L., Wong T.Y. Retinal Vascular Caliber as a Biomarker for Diabetes Microvascular Complications. *Diabetes Care*, 2013, vol. 36, no. 3, pp. 750–759.
- [30] Wong T.Y. Is retinal photography useful in the measurement of stroke risk? *Lancet Neurol*, 2004, vol. 3, no. 3, pp. 179–183.
- [31] Doubal F.N., MacGillivray T.J., Patton N., Dhillon B., Dennis M.S., Wardlaw J.M. Fractal analysis of retinal vessels suggests that a distinct vasculopathy causes lacunar stroke. *Neurology*, 2010, vol. 74, no. 14, pp. 1102–1107.
- [32] Jim B., Santos J., Spath F., Cijiang He J. Biomarkers of diabetic nephropathy, the present and the future. *Curr Diabetes Rev*, 2012, vol. 8, no. 5, pp. 317–328.
- [33] Heitmar R., Lip G.Y.H., Ryder R.E., Blann A.D. Retinal vessel diameters and reactivity in diabetes mellitus and/or cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, vol. 16, no. 1, pp. 56. doi: 10.1186/s12933-017-0534-6.
- [34] Cheung N., Saw S.M., Liew G., Liu E.Y., Hodgson L., Mitchell P., Wong T.Y. Childhood vascular risk factors and retinal vessel caliber. *Asia Pac J. Ophthalmol*, 2012, vol. 1, no. 4, pp. 193–197. doi: 10.1097/APO.0b013e31825e4d79.
- [35] Pugh C.W., Ratcliffe P.J. Regulation of angiogenesis by hypoxia: role of the HIF system. *Nat Med*, 2003, vol. 9, no. 6, pp. 677–684.
- [36] Kubarko A.I., Bur E.A., Kubarko Y.A., Avdei L.L. Sostoyanie sosudov setchatki, svetovoy chuvstvitel'nosti zritel'noy sistemy i ich svyaz' so strukturnymi izmeneniyami v glavnom mozge u pazientov s arterial'noy gipertenziey [State of Retina Vessels, Light Sensitivity of the Visual System and their Correlation with Brain Structural Changes in Patients with Arterial Hypertension]. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardioovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2017, vol. 1, no. 1, pp. 89–98. (in Russian).

Поступила 26.02.2018

А.И. Кубарко, Е.И. Солонюк, Ю.А. Кубарко – Различия морфологических параметров сосудов парамакулярной области сетчатки...