

А.И. КубаркоУО «Белорусский государственный
медицинский университет»,
Минск, Беларусь**Е.А. Бур**УО «Белорусский государственный
медицинский университет»,
Минск, Беларусь**Ю.А. Кубарко**УЗ «Минский консультационно-
диагностический центр»,
Минск, Беларусь**Л.Л. Авдей**УЗ «Минский консультационно-
диагностический центр»,
Минск, Беларусь

УДК 616.12-008.331.1:617.73

Состояние сосудов сетчатки, световой чувствительности зрительной системы

и их связь со структурными изменениями в головном мозге у пациентов с артериальной гипертензией

Ключевые слова: артериальная гипертензия, атрофия мозга, болезнь малых сосудов, диаметр сосудов сетчатки, магнитно-резонансная томография, пороги световой чувствительности.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. Кубарко А.И., Бур Е.А., Кубарко Ю.А., Авдей Л.Л. Состояние сосудов сетчатки, световой чувствительности зрительной системы и их связь со структурными изменениями в головном мозге у пациентов с артериальной гипертензией. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2017, Т. 1, №1, С. 89–98.

Цель

Измерение морфометрических параметров сосудов сетчатки, порогов световой чувствительности, объемов желудочков и вещества мозга и поиск связи между ними и объемными изменениями структур головного мозга.

Материалы и методы

Исследование выполнено у 27 пациентов, проходивших нейроофтальмологическое обследование и магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга с целью ранней диагностики патологии сосудов мозга. Средний возраст пациентов составил $49,1 \pm 13,7$ лет, среди них было 22 женщины, 5 мужчин. В 1-ю группу были включены 17 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) 1–2 степени, во 2-ю группу сравнения были включены пациенты без АГ, страдающие мигренью, вертеброгенной цервикалгией, системными заболеваниями соединительной ткани, артериальной гипотонией.

Для каждого пациента по данным статической компьютерной периметрии, на периметре «Humphrey» были рассчитаны

значения порогов световой чувствительности (ПСЧ) зрительной системы и их отклонения от нормальных величин; ПСЧ определены с помощью программы «ARIA» по цифровым фотографиям глазного дна диаметр, площадь, количество сосудов сетчатки; рассчитаны объемы вещества и желудочков головного мозга по МР-томограммам (1.5Т), обработанным в программе «3D-Slicer».

Результаты

У пациентов с АГ выявлены более высокие ПСЧ и большее отклонение их величин от возрастной нормы, чем отклонение ПСЧ ($p < 0,05$) у пациентов группы сравнения. Относительная площадь сосудов (венозных и венозных вместе с артериальными), а также количество сосудов (венозных и венозных вместе с артериальными) у пациентов с АГ были меньше, чем соответствующие значения у пациентов группы сравнения.

Абсолютный и скорректированный объем желудочков, ширина 3-го желудочка были большими у пациентов с АГ, чем у пациентов группы сравнения.

Обнаружена обратная корреляционная связь средней силы между объёмом желудочков и скорректированными объёмами вещества головного мозга и полушарий (r от $-0,37$ до $-0,54$, $p < 0,05$), а также обратная корреляционная связь средней силы между морфологическими изменениями сосудов глазного дна (относительная площадь сосудов, количество артериальных сосудов) и изменениями объёма желудочков головного мозга (r от $-0,28$ до $-0,47$, $p < 0,05$).

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о существовании связи между отклонением от возрастной нормы функционального показателя ПСЧ, состоянием сосудов сетчатки и увеличением объема желудочков головного мозга у пациентов с АГ. Высказано предположение, что снижение световой чувствительности зрительной системы и морфологические изменения сосудов сетчатки при АГ отражают начальные структурно-функциональные нарушения в центральной нервной системе, обусловленные уменьшением числа и площади сосудов головного мозга.

A.I. Kubarko

Belarusian State
Medical University,
Minsk, Belarus

E.A. Bur

Belarusian State
Medical University,
Minsk, Belarus

Y.A. Kubarko

Minsk Consulting
and Diagnostic Centre,
Minsk, Belarus

L.L. Avdei

Minsk Consulting
and Diagnostic Centre,
Minsk, Belarus

State of Retina Vessels, Light Sensitivity of the Visual System and their Correlation with Brain Structural Changes in Patients with Arterial Hypertension

Key words: arterial hypertension, brain atrophy, small vessel disease, retina vessels caliber, magnetic-resonance tomography, thresholds of light sensitivity.

FOR REFERENCES. Kubarko A.I., Bur E.A., Kubarko Y.A., Avdei L.L. 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 kardiiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2017, vol. 1, no. 1, pp. 90–99.

The objective

of the study was to measure morphological parameters of the retina vessels, thresholds of light sensitivity, brain volumes (total and ventricle) and to estimate the character of associations between them and changes of the volume of brain structures.

Material and methods

The cohort of the study consisted of 27 patients, who underwent neuroophthalmological examination and brain Magnetic resonance imaging (MRI) for the early diagnosis of the brain vessels pathology. Mean age of the patients was $49,1 \pm 13,7$ years. They were 5 men and

22 women. 17 patients with the diagnosis of arterial hypertension were included into the first group. The second group consisted of 10 patients without arterial hypertension but with the following diagnoses: migraine, osteochondrosis, connective tissue diseases, hypotension.

For each patient the mean levels of light sensitivity thresholds of the visual system and their deviations were calculated based on the results of static computer perimetry («Humphrey» perimeter). From the digital photos of retina vessels their mean caliber, surface area and the number of vessels were found («ARIA» software). Total brain

volume and brain ventricle volume were measured by brain MRI with the software «3D-Slicer».

Results

Thresholds of light sensitivity and their deviation were higher ($p < 0,05$) in patients with arterial hypertension, than in patients from the comparison group. The relative vessel area (arterial, arterial and venous) and the number of vessels (arterial, arterial and venous) in patients with arterial hypertension were lower than in patients from the comparison group ($p < 0,05$).

The total and corrected brain ventricle volume and the width of the 3rd ventricle in patients with arterial hypertension were larger than in patients from the comparison group.

The inverse correlation between ventricle volume and total and corrected volume of brain and hemispheres was found (r from $-0,37$ till $-0,54$, $p < 0,05$). The reverse correlation was also found between morphological parameters of the retina vessels (relative area, number of arterial vessels) and the volume of brain ventricles (r from $-0,28$ till $-0,47$, $p < 0,05$).

The larger volume of brain ventricles was associated with the diminished relative area of vessels, especially in the subgroup of patients with arterial hypertension. The enlarged ventricles indicate the processes of brain atrophy, that can be found in patients with arterial hypertension, as well as decreased area of vessels, caused by their remodeling. The larger volume of ventricles was also associated with the decreased light sensitivity of the visual system. Taking into account the fact that more than 30 areas in the brain are responsible for the vision, the processes of brain atrophy could lead to the decrease in this parameter.

Conclusion

The results of the study show the connection between deviation of functional parameter of light sensitivity thresholds and increased brain ventricles volume in patients with arterial hypertension. Decrease in light sensitivity of the visual system and morphological changes of retina vessels in arterial hypertension were supposed to reflect the initial structural and functional changes in central nervous system, caused by decrease in the number and area of brain vessels.

Введение

Известно, что артериальная гипертензия (АГ) является одним из факторов риска развития мозговых инсультов. Исследованиями, задачами которых был поиск признаков возможной связи между повышением артериального давления (АД) крови и развитием структурно-функциональных доклинических изменений в мозге, показано, что такая связь также имеет место [1, 2]. Степень влияния повышенного АД на функциональные показатели работы мозга зависит от того, в какой период жизни развилась АГ, а также от ее степени. Наибольший риск нарушения функций мозга и повреждения его структур наблюдается при начале заболевания АГ в среднем возрасте и высоких уровнях АД. Если АГ развилась в пожилом возрасте, степень риска структурно-функциональных нарушений в мозге ниже [3, 4].

Часто выявляемыми изменениями функций мозга у пациентов с АГ являются когнитивные нарушения и деменция, которые проявляются затруднениями мышления, понимание, снижением памяти, ухудшением зрения, нарушением координации тонких движений [2].

Одной из ведущих причин развития деменции и когнитивных нарушений является снижение мозгового кровотока, вызываемое сужением или закупоркой артериальных сосудов. Эти нарушения обычно развиваются через несколько десятилетий от начала заболевания АГ и примерно через такой же период времени выявляются в мозге атеросклеротические повреждения сосудов по отношению ко времени повреждения сосудов периферических органов и тканей [5].

Структурные изменения в мозге у пациентов с АГ выявляются в виде локальных патологических очагов в белом веществе (очаги гиперинтенсивности на магнитно-резонансной томографии (МРТ)), лакун, расширения периваскулярных пространств, атрофии вещества мозга, ведущими причинами которых также являются нарушения мозгового микроциркуляторного кровотока, вследствие болезни малых сосудов [6–9].

Известно, что кроме структурно-функциональных нарушений в мозге, органами-мишенями АГ могут быть коронарные сосуды сердца, миокард, сосуды почек, сосуды сетчатки, и их повреждение может вести к развитию гипертрофии левого желудочка, коронарной недостаточности, инфарктам миокарда,

почечной недостаточности, ретинопатии сосудов сетчатки и снижению зрения [10–12].

Сосуды сетчатки предоставляют уникальную возможность для прямого и неинвазивного исследования состояния микроциркуляции не только в самой сетчатке, но, с учетом общности их происхождения и схожести свойств, с сосудами мозга, позволяют косвенно судить о состоянии микроциркуляторной гемодинамики в многочисленных структурах зрительной системы, расположенных в мозге, и о ее нарушениях при заболеваниях зрительной и центральной нервной систем [13–16].

Ранее нами было показано, что у пациентов с АГ при отсутствии жалоб на ухудшение зрения наблюдается снижение числа сосудов в центральной области сетчатки, изменение их внутреннего диаметра и снижение контрастно-цветовой чувствительности [17]. Обнаружено, что у лиц среднего возраста с признаками ретинопатических изменений чаще встречается снижение когнитивных функций [18]. Выявлена связь между аномалиями сосудов сетчатки и субклиническими инфарктами мозга, подтвержденными МРТ [19–21]. Установлено наличие связи между нарушением гемодинамики в сосудах сетчатки с такими заболеваниями, как деменция, ишемические инсульты [22–25; 13], сосудистые энцефалопатии [7], артериальная гипертензия [26; 27], коронарная недостаточность [10], а также с нарушениями кровотока в других тканях с высоким уровнем метаболизма [28; 6]. Широко обсуждается диагностическая значимость изменений сосудов сетчатки для раннего выявления болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных заболеваний [29; 30].

Функционирование любой ткани, в том числе тканей зрительной системы, будет нормальным при достаточном кровотоке. Поэтому, измеряя величины специфических для тканей функциональных показателей можно, сопоставляя их с морфометрическими данными о состоянии сосудов, кровоснабжающих эти ткани, судить о достаточности или недостаточности кровотока для обеспечения их функциональных потребностей. Такими наиболее чувствительными и специфичными функциональными показателями для зрительной системы являются пороги световой чувствительности (ПСЧ). Снижение световой чувствительности

выявляется при нарушениях гемодинамики у пациентов с сахарным диабетом, АГ, с поражениями зрительного нерва и других отделов центральной нервной системы, отвечающих за зрение [31; 32].

В литературе приводятся сведения о связи когнитивных нарушений с атрофическими изменениями в центральной нервной системе [33], вероятность которых возрастает при выявлении у пациентов с АГ симптомов повреждения других органов-мишеней: гипертрофии левого желудочка и альбуминурии [18; 2; 34].

В то же время нами не выявлено публикаций о результатах исследования связи такого доступного для оценки показателя, как отклонение ПСЧ зрительной системы с морфологическими изменениями структур головного мозга. Выявление наличия этой связи позволило бы получить еще один – дополнительный к гипертрофии левого желудочка и альбуминурии – маркер повреждения такой мишени АГ как зрительная система, и предиктор развития структурно-функциональных нарушений в мозге, в частности, его атрофических изменений у пациентов с АГ 1–2 степени.

Целью настоящего исследования было измерение морфометрических параметров сосудов сетчатки, порогов световой чувствительности, объемов желудочков и вещества мозга и поиск связи между ними и объемными изменениями структур головного мозга.

Материалы и методы

Рассчитывались отклонения ПСЧ зрительной системы от их нормальных возрастных значений, морфометрические параметры ветвей центральных сосудов сетчатки на цифровых фотографиях глазного дна, проводился анализ показателей магнитно-резонансных томограмм головного мозга 27 пациентов, проходивших нейроофтальмологическое обследование и МРТ головного мозга в УЗ «Минский консультационно-диагностический центр» с целью ранней диагностики патологии сосудов мозга. Средний возраст пациентов составил $49,1 \pm 13,7$ лет, среди них было 22 женщины, 5 мужчин.

Пациенты на основании данных о величине АД крови и наличия или отсутствия признаков гипертензивной ангиопатии на глазном дне были разделены на 2 группы.

В 1-ю группу были включены 17 пациентов с повышенным АД крови. АД систолическое у пациентов группы составило $142,5 \pm 14,2$ мм. рт. ст., АД диастолическое – $83,7 \pm 6,8$ мм. рт. ст., и при офтальмоскопии у них отмечались признаки гипертензивной ангиопатии, без наличия экссудатов или отечности на глазном дне. Жалоб на снижение зрения пациенты не предъявляли, статическая острота зрения у них была нормальной. На основании этих данных пациенты 1-й группы были отнесены к лицам, страдающим АГ 1–2 степени.

Во 2-ю группу были включены пациенты с величинами АД крови, не превышающими 140/90 мм рт ст., страдающие мигренью, вертеброгенной цервикалгией, системными заболеваниями соединительной ткани, артериальной гипотонией. Жалоб на снижение зрения пациенты не предъявляли, статическая острота зрения у них была нормальной, и при нейроофтальмологическом исследовании признаков гипертензивной ангиопатии не выявлено. Десять пациентов 2-й группы составили группу сравнения.

Измерение ПСЧ зрительной системы проводилось в центральной 30-градусной области поля зрения на диаграммах, построенных по результатам статической компьютерной периметрии на периметре «Humphrey» («CarlZeissMeditec»). Для каждого глаза пациентов было рассчитано в децибелах (дБ) отклонение ПСЧ центральной области поля зрения от нормального значения у здоровых того же возраста.

Морфометрические параметры ветвей центральных сосудов сетчатки измерены по данным анализа цифровых фотографий глазного дна, полученных с помощью фундус-камеры «Carl Zeiss». Сосуды на фотографиях по признакам окраски, диаметра, ветвления визуально разделялись на артериальные и венозные, и их цифровые структурные параметры получены с использованием программы «ARIA». Состояние сосудов оценивалось на стандартизированном участке для каждого глаза – сегменте, расположенном вокруг диска зрительного нерва (ДЗН). Внутренней границей сегмента была наружная граница ДЗН, а внешняя граница отстояла от внутренней на расстоянии равном радиусу ДЗН (рисунок 1).

Рассчитаны в пикселях следующие параметры сосудов: средний внутренний диаметр артериальных, венозных; площадь

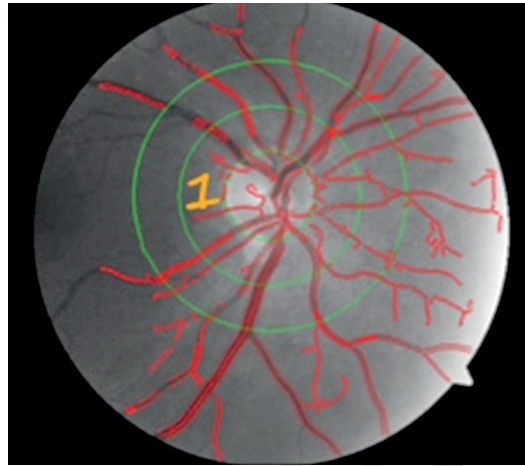


Рисунок 1. Парапапиллярная сеть сосудов глазного дна. 1 – границы сегмента, в пределах которого анализировались сосуды

сосудов абсолютная (артериальных, венозных, общая); площадь сосудов относительно площади выделенного сегмента (артериальных, венозных, общая), выраженная в процентах; количество сосудов (артериальных, венозных, общее).

Объемы структур головного мозга и ширина 3-го желудочка оценивались по данным анализа МРТ, полученных на томографе Phillips 1.5T, качество изображений которых соответствует требованиям для исследований подобного рода [35]. Анализ МР-томограмм выполнен с помощью программного пакета «3D-Slicer». Рассчитаны: объем вещества головного мозга и объем полушарий в см^3 , скорректированные относительно интракраниального объема; объем желудочков головного мозга в см^3 , скорректированный относительно общего объема вещества головного мозга; ширина 3-го желудочка в мм. Общий объем вещества головного мозга включал в себя объемы полушарий, мозолистого тела, структур промежуточного мозга, структур среднего мозга, мозжечка, продолговатого мозга до уровня визуализации полушарий мозжечка. Для расчета общего объема желудочков определялись и суммировались объемы боковых, третьего и четвертого желудочков.

При проведении статистической обработки полученного массива числовых данных программным пакетом «Statistica.10» оценивалось среднее значение, вариант, тип распределения величин, достоверность различия данных между группами испытуемых. Для оценки характера связи между отклонением ПСЧ зрительной системы, морфологическими параметрами сосудов глазного дна и объемными показателями структур головного

мозга рассчитывался коэффициент корреляции Спирмена. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Величина отклонения ПСЧ от возрастной нормы у пациентов с АГ составила $-7,12 \pm 6,8$ дБ и была большей, чем у пациентов группы сравнения $-3,47 \pm 4,3$ дБ ($p < 0,05$). Поскольку, выходящим за границы нормы считается отклонение ПСЧ более чем на 2 дБ, знак «-» в представленных данных указывает на снижение световой чувствительности. Одной из ведущих причин выявленных нами функциональных нарушений в зрительной системе у пациентов с АГ, проявляющихся снижением световой чувствительности, является изменение гемодинамики в сосудистых ветвях внутренней сонной, позвоночной и глазных артерий, кровоснабжающих сетчатку, другие структуры зрительной системы и мозга [36]. Это изменение гемодинамики, вероятно, может быть обусловлено у пациентов такими известными изменениями сосудов при АГ, в том числе в мозге, как уменьшение их плотности или разрежение и уменьшение внутреннего диаметра [11; 12; 16].

Измерения морфологических параметров ветвей центральных сосудов сетчатки показали, что у пациентов с АГ относительная плотность венозных сосудов составила $4,9 \pm 1,6\%$, и была меньше, чем у пациентов группы сравнения $-6,3 \pm 2,4\%$ ($p = 0,02$). При этом у пациентов с АГ было снижено количество венозных сосудов ($12,6 \pm 3,0$), по отношению к их количеству у пациентов группы сравнения ($16,2 \pm 3,6$, $p = 0,0004$) на площади одного и того же сегмента сетчатки. Эти данные согласуются с данными, полученными нами ранее, и с результатами исследований сосудов сетчатки при АГ другими авторами [17; 18]. Они свидетельствуют о том, что действительно одной из важных причин снижения световой чувствительности зрительной системы у пациентов с АГ являются уменьшение числа, плотности сосудов и гемодинамики в бассейне ветвей внутренней сонной артерии, кровоснабжающих сетчатку и другие структуры зрительной системы в мозге.

Согласно литературным данным, длительное повышение АД крови приводит к ряду изменений сосудов сетчатки, проявляющихся генерализованным сужением

артериол [11], а также ремоделированием артериальных сосудов с уменьшением внутреннего просвета [12], которые могут привести к уменьшению относительной площади сосудов, как отдельно артериальных, так и общей. Мы не выявили достоверного сужения артериальных сосудов у пациентов с АГ 1–2 стадии, но при этом суммарная относительная площадь артериальных и венозных сосудов составила $8,8 \pm 2,9\%$ и была меньше суммарной относительной площади этих сосудов пациентов группы сравнения $-10,9 \pm 4,2\%$ ($p = 0,04$). Подобные изменения отмечены и для общего количества сосудов: в группе с АГ: $24,7 \pm 4,2$ сосуда, и $27,9 \pm 4,7$ сосуда ($p = 0,014$) на той же площади сетчатки в группе сравнения. Можно полагать, что уменьшение общего количества сосудов в центральной области сетчатки у пациентов с АГ также является следствием сосудистого разрежения, характерного для артериальной гипертензии [37], и проявляющегося уже на ранних стадиях заболевания.

Феномен разрежения связывают с увеличением концентрации в плазме крови пациентов с АГ ангиотензина II, который активирует фермент, запускающий в эндотелиоцитах процессы оксидативного стресса, приводящего к их апоптозу, запустеванию и исчезновению сосудов, а также к торможению ангиогенеза, что и сопровождается снижением сосудистой плотности и, вероятно, снижением кровотока [12].

Ухудшение кровотока в сосудах зрительной системы развивается и в результате снижения числа и плотности венозных сосудов, которое может сопровождаться затруднением оттока крови, повышением фильтрационного давления, увеличением выхода из крови белков плазмы и накоплением жидкости во внесосудистом пространстве. Возможность причастности венозных сосудов к нарушению кровотока и снижения ПСЧ подтверждается данными, приведенными в ряде публикаций других авторов о том, что у пациентов с АГ может выявляться увеличение диаметра венозных сосудов вследствие гипоксии, эндотелиальной дисфункции и увеличения концентрации брадикинина [12, 38].

Обнаруженные нами снижение числа и плотности ветвей сосудов центральной вены сетчатки давали основание предполагать, что подобные изменения могут иметь место и в других венозных сосудах структур

зрительной системы и мозга. Известно, что сосуды сетчатки и мозга имеют не только единое происхождение, но обладают многими сходными свойствами [15]. Выдвинуты предположения, основанные на анализе причинной обусловленности заболеваний, что в основе нейродегенеративных заболеваний и возрастной дистрофии макулярной области сетчатки лежат общие патогенетические механизмы нарушения гемодинамики [39].

При разработке подходов к поиску подтверждений предположения о возможном существовании связи морфологических изменений сосудов сетчатки, снижения световой чувствительности зрительной системы и структурных изменений мозга, мы исходили из общеизвестных фактов о том, что снижение кровотока может сопровождаться не только функциональными нарушениями, например, когнитивными, но и вызывать его структурные изменения. Для поиска признаков возможных структурных изменений, вызываемых нарушением кровотока при АГ, были проанализированы МР томограммы головного мозга и рассчитаны объемы его вещества и желудочков для пациентов с АГ и пациентов группы сравнения.

Измерения объемов показали, что у пациентов с АГ абсолютный и скорректированный объемы желудочков составили $37,1 \pm 12,5 \text{ см}^3$ и $0,03 \pm 0,01 \text{ см}^3/\text{см}^3$, соответственно, а эти объемы у пациентов группы сравнения были меньше и составили $28,7 \pm 10,9 \text{ см}^3$ и $0,025 \pm 0,01 \text{ см}^3/\text{см}^3$, соответственно ($p=0,02$; $p=0,024$). При измерении объемов головного мозга и его полушарий оказалось, что у пациентов с АГ они составили $1175 \pm 130 \text{ см}^3$ и $1037 \pm 111 \text{ см}^3$, у пациентов группы сравнения – $1180 \pm 139 \text{ см}^3$ и $1061 \pm 91 \text{ см}^3$, соответственно, и практически не отличались.

Обнаружение у обследованных пациентов с АГ более выраженных, чем в группе сравнения, изменений диаметра и плотности сосудов сетчатки, отклонений ПСЧ зрительной системы, отделы которой представлены более чем в 30 центрах и структурах головного мозга, а также изменений объема желудочков, поднимают вопрос о том, не связаны ли эти изменения в зрительной системе с подобными изменениями в более обширных структурах мозга?

Поиск такой связи проведен нами путем расчетов коэффициентов корреляции между выявленными изменениями

Связи между показателями	Общая группа испытуемых (27 чел.)	Пациенты с АГ (17 чел.)
Относительная площадь артериальных сосудов – скорректированный объем желудочков	-0,36 ($p=0,009$)	-0,37 ($p=0,039$)
Относительная площадь артериальных сосудов – объем желудочков	-0,33 ($p=0,017$)	-0,4 ($p=0,026$)
Относительная площадь венозных сосудов – скорректированный объем желудочков	-0,28 ($p=0,047$)	-0,36 ($p=0,047$)
Относительная площадь сосудов – скорректированный объем желудочков	-0,32 ($p=0,047$)	-0,4 ($p=0,027$)
Относительная суммарная площадь сосудов – объем желудочков	-0,28 ($p=0,047$)	-0,38 ($p=0,034$)
Количество артериальных сосудов – скорректированный объем желудочков	-	-0,41 ($p=0,022$)
Количество артериальных сосудов – объем желудочков	-	-0,47 ($p=0,008$)
Количество артериальных сосудов – скорректированный объем мозга	-	0,39 ($p=0,032$)

морфологических параметров сосудов сетчатки, отклонениями ПСЧ зрительной системы и изменениями объемов желудочков, а также объемами мозга. Полученные значения коэффициентов корреляции представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, между увеличением объема желудочков (абсолютного и скорректированного) и уменьшением относительной площади сосудов (артериальной, венозной и общей) имеется умеренной силы связь, которая более выражена в группе пациентов с АГ.

В группе пациентов с АГ увеличение объема желудочков, одной из важных причин которого может быть развитие атрофических процессов в головном мозге, связано с меньшей относительной площадью сосудов и уменьшением их количества.

Феномен сосудистого разрежения, имевший место в сосудах сетчатки наших пациентов и описанный при АГ как один из симптомов повреждения сосудов, характерных для артериальной гипертензии [37], может также внести свой вклад в уменьшение площади сосудистого русла.

Опубликованы данные о наличии связи между уменьшением объема головного мозга и сужением диаметра артериол, а также связи между уменьшением объема мозга и увеличением диаметра венул [40]. У обследованных нами пациентов с АГ объем желудочков головного мозга обратно коррелировал с уменьшением площади артериальных, и в большей степени с уменьшением площади венозных сосудов. Эти данные не противоречат приведенным в выше упомянутой

Таблица 1.
Значения коэффициентов корреляции Спирмена между морфологическими параметрами сосудов глазного дна и объемами желудочков и мозга

Таблица 2.
Значения коэффициентов корреляции Спирмена для отклонения ПСЧ

Связи между показателями	Общая группа испытуемых (27 человек)
Отклонение ПСЧ – ширина 3 желудочка	-0,42 (p=0,002)
Отклонение ПСЧ – количество артерий	-0,28 (p=0,047)

публикации, так как при уменьшении объема мозга вполне ожидаемым может быть увеличение объема желудочков, ассоциированное с уменьшением площади венозных сосудов.

При анализе характера связи между отклонением ПСЧ зрительной системы у пациентов с АГ оказалось, что этот функциональный показатель не был связан с числом артерий сетчатки или объемом желудочков мозга, но отрицательная связь отклонения ПСЧ имела место для всей группы обследованных с числом артерий сетчатки и шириной 3-го желудочка (таблица 2).

Из таблицы 2 видно, что между величинами отклонения ПСЧ зрительной системы и шириной третьего желудочка имеется обратная связь средней силы ($r = -0,42$, $p < 0,05$) и слабая обратная связь с количеством артериальных сосудов сетчатки ($r = -0,28$, $p < 0,05$). Из значения первого коэффициента следует, что меньшая ширина третьего желудочка головного мозга на уровне межжелудочкового отверстия более вероятна при большем отклонении ПСЧ. Очевидно, что более ожидаемым было бы наличие прямой связи, которая бы указывала на ассоциацию большего отклонения ПСЧ с большей шириной третьего желудочка. Выявленный характер связи может быть обусловлен относительной неоднородностью общей группы пациентов, а также зависимостью ПСЧ от ряда причин. Пороги световой чувствительности в наибольшей степени зависят от функционирования фоторецепторов и других нейронов сетчатки, зрительных путей и центральных структур зрительной системы.

Таблица 3.
Значения коэффициентов корреляции Спирмена между шириной 3-го желудочка и объемами мозга

Связи между показателями	Общая группа испытуемых (27 человек)	Пациенты с АГ (17 человек)
Ширина 3 желудочка – скорректированный объём головного мозга	-0,49 (p=0,0003)	-0,54 (p=0,002)
Ширина 3 желудочка – скорректированный объём полушарий головного мозга	-0,48 (p=0,0004)	-0,54 (p=0,002)
Ширина 3 желудочка – объём желудочков	0,64 (p=0,000001)	0,7 (p=0,00001)
Ширина 3 желудочка – скорректированный объём желудочков	0,65 (p=0,000001)	0,71 (p=0,00001)

При определении линейных размеров желудочков головного мозга испытуемых для каждого случая было рассчитано три индекса. Индекс отношения поперечного размера боковых желудочков к максимальной экстракраниальной дистанции и ширина переднего рога боковых желудочков на уровне межжелудочкового отверстия. У всех 27 испытуемых рассчитанные индексы соответствовали нормальным значениям. Ширина III желудочка на уровне отверстия Монро превышала нормальные значения всего у двух испытуемых (7,14 мм и 7,8 мм при норме до 7 мм), оба из которых были в группе пациентов с АГ. При сравнении средних значений ширины третьего желудочка выявлено, что у пациентов с АГ данный показатель составил $5,4 \pm 1,7$ мм и был больше, чем у пациентов группы сравнения ($4,2 \pm 1,5$ мм, $p = 0,02$).

С целью выявления значимости обнаруженного увеличения ширины 3-го желудочка для оценки вероятности уменьшения объема мозга у пациентов с АГ, был проведен корреляционный анализ между шириной 3-го желудочка и объемами разных структур мозга (таблица 3).

Как видно из данных таблицы 3, между шириной 3-го желудочка и объемами мозга, его полушарий и желудочков имеется высокой степени достоверности отрицательная связь средней силы. Поскольку у пациентов с АГ была выявлена большая ширина 3-го желудочка, чем у пациентов группы сравнения, это может быть расценено как свидетельство в пользу возможного развития процесса атрофии мозга уже на ранних стадиях артериальной гипертензии. Факт развития атрофии мозга, потери нервных клеток в коре полушарий надежно задокументирован у экспериментальных крыс со спонтанно развивающейся артериальной гипертензией [1], а результатами ряда исследований пациентов с АГ показано, что она сопровождается не только снижением когнитивных функций, но и тонкими структурными повреждениями мозга вследствие нарушения мозгового кровообращения [41].

Выявление у человека таких ранних структурных нарушений в мозге, как признаки атрофии серого вещества коры, перивентрикулярные и субкортикальные локальные очаги патологии белого вещества, лакунарные инфаркты и микрокровоизлияния вследствие повреждения

микроциркуляторных сосудов представляет большие трудности [42], но при их обнаружении с помощью МРТ повышен риск развития деменции и инсультов [43; 44].

Однако, даже лучшие современные МРТ приборы не позволяют выявлять дефекты структуры мозга размерами менее 500 мкм и не могут выявлять более тонкие и ранние признаки развития дегенеративных процессов и атрофии мозга [45]. Большие возможности для их выявления имеет позитронно-эмиссионная томография, но этот специализированный метод пока не может быть широко использован для скрининга ранних структурно-функциональных нарушений центральной нервной системы у пациентов с АГ. В связи с этим, поиск признаков ранних структурно-функциональных нарушений в мозге у пациентов с АГ, с учетом наличия у них повышенного риска развития деменции, инсультов и повреждения других органов мишеней, имеет исключительно важное значение.

Полученные нами данные в настоящем и предыдущих исследованиях свидетельствуют о высокой чувствительности такого функционального показателя зрительной системы, как порог контрастно-цветовой чувствительности и ПСЧ зрительной системы к изменениям кровотока на ранних стадиях АГ [17]. Имеется связь между отклонением ПСЧ от возрастной нормы и изменением морфологических параметров сосудов сетчатки и, вероятно, сосудов головного мозга, о чем

свидетельствуют увеличение ширины и объемов желудочков мозга, отражающие в определенной мере атрофические изменения вещества головного мозга. Можно допустить, что слабая выраженность этой связи обусловлена тем, что структурно-функциональные изменения в мозге выявляются у пациентов с АГ относительно поздно, в то время, как отклонения ПСЧ регистрируются уже на самых ранних стадиях развития АГ и даже при физиологических сдвигах АД, например, во время локального температурного воздействия на кисть руки [28].

В то же время, подтверждение значимости отклонения ПСЧ от нормальных значений и изменений сосудов глазного дна для выявления повреждений мозга на ранних стадиях заболевания АГ требует проведения более углубленных исследований. Это же касается и использования такого показателя МРТ, как увеличение ширины 3-го желудочка и увеличение объема желудочков, для раннего выявления атрофических изменений мозга. Увеличение объема желудочков может иметь место не только при АГ, но может развиться при гиперпродукции ликвора, мозговой гипертензии, снижении проходимости ликворных путей и других нарушениях. **□**

Источник финансирования: государственный бюджет.

Конфликт интересов: отсутствует.

REFERENCES

- Amenta F, Di Tullio M. A., Tomassoni D. Arterial hypertension and brain damage-evidence from animal models (review). *Clin Exp Hypertens*, 2003, vol. 25, no. 6, pp. 359–380.
- Gąsecki D., Kwarciany M., Nyka W., Narkiewicz K. Hypertension, Brain Damage and Cognitive Decline. *Curr Hypertens Rep*, 2013, vol. 15, no. 6, pp. 547–558.
- Tzourio, Ch., Debette S. Is Hypertension Associated With an Accelerated Aging of the Brain? *Hypertension*, 2014, vol. 63, pp. 894–903.
- Whitmer, R.A., Sidney S., Selby J., Johnston S. C., Yaffe K. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology*, 2005, vol. 64, no. 2, pp. 277–281.
- Napoli, C., Lerman L. O., de Nigris F., Gossli M., Balestrieri M. L., Lerman A. Rethinking Primary Prevention of Atherosclerosis Related Diseases. *Circulation*, 2006, vol. 114, no. 23, pp. 2517–2527.
- 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.
- 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.
- Wong T. Y., Klein R., Klein B. E., Tielsch J. M., Hubbard L., Nieto F. J. Retinal microvascular abnormalities and their relationship with hypertension? Cardiovascular diseases and mortality. *Surv Ophthalmol*. 2001, vol. 46, no. 1, pp. 59–80.
- Wong T. Y., Klein R., Sharrett A. R., Couper D. J., Klein B. E., Liao D. P., Hubbard L. D., Mosley T. H. Cerebral white matter lesion? Retinopathy and risk of clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA*, 2002, vol. 288, no. 1, pp. 67–74.
- McGeegan K., Liew G., Macaskill P., Irwig L., Klein R., Klein B. E., Wang J. J., Mitchell P., Vingerling J. R., Dejong P. T., Wittman 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.
- 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.
- Feihl F., Liaudet L., Levy B. I., Waeber B. Hypertension and microvascular remodelling. *Cardiovasc Res*, 2008, vol. 78, no. 2, pp. 274–285.
- Cheung, C. Y., Ikram M. I., Chen C., Wong T. Y. Imaging retina to study dementia and stroke. *Prog Retin Eye Res*, 2017, vol. 57, pp. 89–107.
- Kubarko A. I., Kubarko Yu. A., Aleksandrov D. A. [et al.] *Izmeneniya pokazateley zritel'nykh funktsiy kak sledstvie i marker narusheniy gemodinamiki v sosudach mozga* [Changes in the indices of visual functions as a consequence and a marker of hemodynamic disorders in the vessels of the brain]. *Sbornik nauchnykh trudov, posvyaschenny 10-letnemu yubileyu sotrudnichestva mezhd BGMU, intervensionnymi kardiologami universiteta Zapadnogo Ontario (Kanada) i kardiologami RB. Minsk: Knigazbor*, 2010. – S. 148–157. (in Russian).
- 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.
- Mutlu U., Cremers L. G., de Groot M., Hofman A., Niessen W. J., van der Lugt A., Klaver C. C., Ikram M. A., Vernooij M. W., Ikram M. K. Retinal microvasculature and white matter microstructure: The Rotterdam Study. *Neurology*, 2016, vol. 87, no. 10, pp. 1003–1010.

17. Kubarko A. I., Kubarko N. P., Kubarko Yu. A., Buben E. A., Bur E. A. *Sostoyanie sosudov setchatki, svetovoy i kontrastno-zvetovoy chuvstvitelnosti u pazientov s arterial'noy gipertenziey* [The state of the vessels of the retina, light and contrast-color sensitivity in patients with arterial hypertension]. *Oftal'mologiya. Vostochnaya Evropa*, 2014, no. 4(23), S. 223–231. (in Russian).
18. Wong T. Y., Klein R., Sharrett A. R., Nieto F. J., Boland L. L., Couper D. J., Mosley T. H., Klein B. E., Hubbard L. D., Szklo M. Retinal microvascular abnormalities and cognitive impairment in middle-aged persons: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke*, 2002, vol. 33, no. 6, pp. 1487–1492.
19. Cooper L. S., Wong T. Y., Klein R., Sharrett A. R., Bryan R. N., Hubbard L. D., Couper D. J., Heiss G., Sorlie P. D. Retinal microvascular abnormalities and MRI-defined subclinical cerebral infarction: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke*, 2006, vol. 37, no. 1, pp. 82–86.
20. Hughes A. D., Falaschetti E., Witt N., Wijetunge S., Thom S. A., Tillin T., Aldington S. J., Chaturvedi N. Association of Retinopathy and Retinal Microvascular Abnormalities With Stroke and Cerebrovascular Disease. *Stroke*, 2016, vol. 47, no. 11, pp. 2862–2864.
21. Liew G., Baker M. L., Wong T. Y., Hand P. J., Wang J. J., Mitchell P., De Silva D. A., Wong M. C., Rochtchina E., Lindley R. I., Wardlaw J. M., Hankey G. J. Differing Associations of White Matter Lesions and Lacunar Infarction with Retinal Microvascular Signs. *Int J Stroke*, 2014, vol. 9, no. 7, pp. 921–925.
22. Baker M. L., Hand P. J., Wang J. J., Wong T. Y. Retinal signs and stroke revisiting the link between the eye and brain. *Stroke*, 2008, vol. 39, no. 4, pp. 1371–1379.
23. Kawasaki R., Xie J., Cheung N., Lamoureux E., Klein R., Klein B. E., Cotch M. F., Sharrett A. R., Shea S., Wong T. Y. Retinal microvascular signs and risk of stroke: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Stroke*, 2012, vol. 43, no. 12, pp. 3245–3251.
24. Cheung C. Y., Tay W. T., Ikram M. K., Ong Y. T., De Silva D. A., Chow K. Y., Wong T. Y. Retinal microvascular changes and risk of stroke: the Singapore Malay Eye Study. *Stroke*, 2013, vol. 44, no. 9, pp. 2402–2408.
25. Patton N., Pattie A., MacGillivray T., Aslam T., Dhillon B., Gow A., Starr J. M., Whalley L. J., Deary I. J. The association between retinal vascular network geometry and cognitive ability in an elderly population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, vol. 48, no. 5, pp. 1995–2000.
26. Cheung C. Y., Ikram M. K., Sabanayagam C., Wong T. Y. Retinal microvasculature as a model to study the manifestations of hypertension. *Hypertension*, 2012, vol. 60, no. 5, pp. 1094–1103.
27. Nguen T. T., Wang J. J., Wong T. Y. Retinal Vascular Changes in Pre-Diabetes and Prehypertension. New findings and their research and clinical implications. *Diabetes care*, 2007, vol. 30, no. 10, pp. 2708–2715.
28. Aleksandrov D. A., Kubarko A. I. *Izmenenie porogov svetovoy chuvstvitelnosti zritel'noy sistemy v usloviyakh lokal'nogo temperaturnogo vozdeystviya i ee zavisimost' ot sostoyaniya sistemnogo krovoтока* [Change in thresholds of light sensitivity of the visual system under conditions of local temperature influence and its dependence on the state of the systemic blood flow]. *Med. zhurnal*, 2008, no. 1, S. 18–21 (in Russian).
29. Ascaso F. J., Cruz N., Modrego P. J., Lopez-Anton R., Santabárbara J., Pascual L. F., Lobo A., Cristóbal J. A. Retinal alterations in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an optical coherence tomography study. *J. Neurol*, 2014, vol. 261, no. 8, pp. 1522–1530.
30. Heringa S. M., Bouvy W. H., van den Berg E., Moll A. C., Kappelle L. J., Biessels G. J. Associations between retinal microvascular changes and dementia, cognitive functioning, and brain imaging abnormalities: a systematic review. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2013, vol. 33, no. 7, pp. 983–995.
31. O'Rourke M. F., Safar M. E. Relationship Between Aortic Stiffening and Microvascular Disease in Brain and Kidney. Cause and Logic of Therapy. *Hypertension*, 2005, vol. 46, pp. 200–204.
32. Ponomareva, M. N. *Diagnostika i medikamentoznaya korektsiya narusheniy gemodinamiki pri ishemicheskoy neyropatii zritel'nogo nerva u bol'nykh s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami* [Diagnosis and drug correction of hemodynamic disorders in ischemic neuropathy of the optic nerve in patients with cardiovascular diseases]: Diss. dokt. med. nauk: 14.01.07. M., 2010, 235 s. (in Russian).
33. Diker S., Has A. C., Kurne A., Göçmen R., Oğuz K. K., Karabudak R. The association of cognitive impairment with gray matter atrophy and cortical lesion load in clinically isolated syndrome. *Mult Scler Relat Disord*, 2016, vol. 10, pp. 14–21.
34. van der Veen P. H., Geerlings M. I., Visseren F. L., Nathoe H. M., Mali W. P., van der Graaf Y., Muller M. Hypertensive Target Organ Damage and Longitudinal Changes in Brain Structure and Function The Second Manifestations of Arterial Disease – Magnetic Resonance Study. *Hypertension*, 2015, vol. 66, no. 6, pp. 1152–1158.
35. Wardlaw J. M., Smith E. E., Biessels G. J., Cordonnier C., Fazekas F., Frayne R., Lindley R. I., O'Brien J. T., Barkhof F., Benavente O. R., Black S. E., Brayne C., Breteler M., Chabriat H., Decarli C., de Leeuw F. E. [et al.] Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*, 2013, vol. 12, no. 8, pp. 822–838.
36. Hayreh, S. S. Blood Flow in the Optic Nerve Head and Factors that may Influence it. *Prog Retin Eye Res*, 2001, vol. 20, no. 5, pp. 595–624.
37. Feihl F., Liaudet L., Waeber B., Levy B. I. Hypertension, a disease of the microcirculation? *Hypertension*, 2006, vol. 48, no. 6, pp. 1012–1017.
38. Wong T. Y., Islam F. M., Klein R., Klein B. E., Cotch M. F., Castro C., Sharrett A. R., Shahar E. Retinal Vascular Caliber, Cardiovascular risk factors and Inflammation: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, vol. 47, no. 6, pp. 2341–2350.
39. Sivak, J. M. The Aging Eye: Common Degenerative Mechanisms Between the Alzheimer's Brain and Retinal Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, vol. 54, no. 1, pp. 871–880.
40. Ikram M. K., de Jong F. J., Vernooij M. W., Hofman A., Niessen W. J., van der Lugt A., Klaver C. C., Ikram M. A. Retinal Vascular Calibers Associate Differentially With Cerebral Gray Matter and White Matter Atrophy. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2013, vol. 27, no. 4, pp. 351–355.
41. Pires P. W., Dams Ramos C. M., Matin N., Dorrance A. M. The effects of hypertension on the cerebral circulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, vol. 304, no. 12, pp. 1598–1614.
42. Ferri C. P., Prince M., Brayne C., Brodaty H., Fratiglioni L., Ganguli M., Hall K., Hasegawa K., Hendrie H., Huang Y., Jorm A., Mathers C., Menezes P. R., Rimmer E., Scazufca M. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*, 2005, vol. 366, no. 9503, pp. 2112–2117.
43. Kantarci K. Magnetic resonance markers for early diagnosis and progression of Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother*, 2005, vol. 5, no. 5, pp. 663–670.
44. Jennings J. R., Mendelson D. N., Muldoon M. F., Ryan C. M., Gianaros P. J., Raz N., Aizenstein H. Regional grey matter shrinks in hypertensive individuals despite successful lowering of blood pressure. *J Hum Hypertens*, 2012, vol. 26, no. 5, pp. 295–305.
45. Pantoni L., Garcia J. H. Pathogenesis of leukoariosis: a review. *Stroke*, 1997, vol. 28, no. 3, pp. 652–659.

Поступила 16.08.2017