

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

УДК 617.7:616.1: 611.843.1-005.4-08-07

ЖАЛАЛОВА ДИЛФУЗА ЗУХРИДДИНОВНА

**ПОРАЖЕНИЯ СЕТЧАТКИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТЕНЗИИ: АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И КОМПЛЕКСНАЯ
ТЕРАПИЯ**

МОНОГРАФИЯ

Самарканд – 2025

Составители:

Жалалова Дилфуза Зухриддиновна – доцент кафедры офтальмологии Самаркандского государственного медицинского университета, DSc

Рецензенты:

Одилова Гулжамол Рустамовна -Заведующая кафедрой офтальмологии БухМИ, DSc

Икрамов Азизбек Фазилович - Заведующий кафедрой офтальмологии, д.м.н., профессор

Гипертоническая ретинопатия (ГР) представляет собой одно из наиболее распространенных офтальмологических проявлений артериальной гипертензии (АГ), характеризующееся поражением сосудистой сети сетчатки в ответ на хронически повышенное артериальное давление. В условиях прогрессирования гипертензии происходят морфофункциональные изменения сосудов, приводящие к нарушению кровообращения, гипоксии тканей и развитию дегенеративных процессов, которые могут стать причиной значительного снижения зрения и других офтальмологических осложнений. Актуальность исследования гипертонической ретинопатии обусловлена высокой распространенностью артериальной гипертензии среди населения, что делает данный патологический процесс важным аспектом не только офтальмологии, но и общей медицины. Современные эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что ГР встречается у значительного числа пациентов с АГ, особенно в возрастной группе старше 50 лет. Это требует комплексного междисциплинарного подхода к диагностике, лечению и профилактике данного заболевания. Клинические проявления гипертонической ретинопатии варьируются в зависимости от стадии заболевания и включают артериолосклеротические изменения, экссудативные поражения, а в тяжелых случаях – отек зрительного нерва и кровоизлияния в сетчатку. В связи с этим крайне важны ранняя диагностика и динамическое наблюдение за пациентами с АГ для своевременной коррекции офтальмологических осложнений и предотвращения тяжелых нарушений зрительных функций. Современные методы визуализации и функциональной диагностики, такие как офтальмоскопия, фундус-фотография, оптическая когерентная томография (ОКТ) и ОКТ ангиография, позволяют детально изучить изменения в сосудах сетчатки и оценить степень поражения зрительного нерва. Однако до сих пор остаются дискуссионными вопросы патогенеза и прогрессирования ГР, что требует дальнейших научных исследований. Настоящая монография посвящена комплексному анализу гипертонической ретинопатии, включая ее патофизиологические механизмы, клинические проявления, современные методы диагностики и подходы к лечению. Особое внимание уделено взаимосвязи между стадиями АГ и степенью поражения сетчатки, а также возможностям профилактики и прогнозирования исходов данного заболевания. Представленный материал будет полезен офтальмологам, кардиологам, терапевтам и другим специалистам, занимающимся диагностикой и лечением пациентов с артериальной гипертензией.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ГЛАВА I.....	8
СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИЗМЕНЕНИЙ ГЛАЗНОГО ДНА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ.....	8
§1.1. Актуальность проблемы изменений глазного дна при артериальной гипертензии.	8
§1.2. Патогенетические аспекты изменений глазного дна при артериальной гипертензии.	14
§1.3. Современные представления о диагностике изменений глазного дна при АГ.	25
§1.4. Современные подходы к лечению изменений глазного дна при АГ.	37
ГЛАВА II	45
МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	45
§ 2.1. Критерии отбора пациентов в исследование и клиническая характеристика пациентов.	45
§ 2.2. Дизайн исследования.....	48
§ 2.3. Методы исследования больных.	51
2.3.1. Общие и специальные офтальмологические методы исследования.	51
2.3.2. Общие клинические методы исследования.	53
2.3.3. Общие лабораторные методы исследования.	53
2.3.4. Специальные методы лабораторного исследования.	54
§ 2.4. Характеристика методов лечения у пациентов.	55
2.4.1. Консервативное лечение ГБ у пациентов.	55
2.4.2. Лечение ГАР у пациентов.	56
§ 2.5. Метод статистической обработки данных.	57
ГЛАВА III 59	
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	
КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ, МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ, ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОРГАНА ЗРЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ.	59

§ 3.1. Общие клинические показатели гипертонической болезни у пациентов в исследуемых группах.....	59
§ 3.2. Клинико-функциональные показатели органа зрения у пациентов в исследуемых группах.	63
§ 3.3. Результаты оценки показателей ОКТ и ОКТА в исследуемых группах.....	71
3.3.1. Результаты оценки качественных показателей ОКТ у пациентов.	71
3.3.2. Результаты оценки количественных показателей ОКТ.	73
3.3.3. Результаты оценки показателей ОКТА у пациентов.....	77
3.3.4. Обсуждение результатов ОКТ и ОКТА. Патогенетическое обоснование гипертонической ангиоретинопатии и хориоидопатии. ...	81
3.3.5. Разработка функциональных дополнительных диагностических критериев ГАР по результатам ОКТ и ОКТА.	86
ГЛАВА IV.....	92
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И СЛЕЗНОЙ ЖИДКОСТИ	92
§ 4.1. Теоретическое обоснование исследования эндотелина-1 и Д-димеров в крови и слезной жидкости пациентов с ГАР.	92
§ 4.2. Результаты оценки уровня эндотелина-1 и Д-димеров в крови у пациентов в исследуемых группах.....	94
§ 4.3. Результаты оценки уровня эндотелина-1 и Д-димеров в слезной жидкости у пациентов в исследуемых группах.	101
§ 4.4. Обсуждение полученных результатов.	107
ГЛАВА V	113
РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ	113
§ 5.1. Результаты оценки влияния гипотензивной терапии на динамику ГАР у пациентов.....	113
§ 5.2. Результаты оценки эффективности консервативных методов лечения ГАР.	118
нование предложенной схемы консервативной терапии при	118
ьтаты оценки эффективности предложенных схем консервативного лечения у пациентов с доклинической стадией ГАР.....	120
5.2.3. Результаты оценки эффективности предложенных схем консервативного лечения у пациентов с 1-2 стадиями ГАР.	129

5.2.4. Результаты оценки эффективности комплексного лечения у пациентов с 3-4 стадиями ГАР.....	138
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	144
ВЫВОДЫ:	Ошибка! Закладка не определена.
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	Ошибка! Закладка не определена.
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	159

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АД – артериальное давление;
- АГ – артериальная гипертензия;
- БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина;
- ВМД – возрастная макулярная дегенерация;
- ВНЯС - внутренний ядерный слой;
- ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения;
- ВЧД – внутричерепное давление;
- ГАР – гипертоническая ангиоретинопатия;
- ГБ – гипертоническая болезнь;
- ГР - гипертензивная ретинопатия;
- ГРБ – гематоретинальный барьер;
- ГХП - гипертоническая хориопатия;
- ДЗН – диск зрительного нерва;
- ЕОК – Европейское общество кардиологов;
- ИМТ – индекс массы тела;
- ЛЖ – левый желудочек;
- МКОЗ – максимально скорректированная острота зрения;
- МО – макулярный отек;
- НЭ – нейроэпителий;
- ОИМ – острый инфаркт миокарда;
- ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения;
- ОКТ – оптическая когерентная томография;
- ОКТА - оптическая когерентная томография с модулем ангиографии;
- ОХС – общий холестерин;
- ПРЛК – панретинальная лазерная коагуляция;
- ПЭС – пигментный эпителий сетчатки;
- СМЛВ – субпороговое микроимпульсное лазерное воздействие;

ЦАС – центральная артерия сетчатки;
ЦТС – центральная толщина сетчатки;
ЦТХ – центральная толщина хориоидеи;
ЭТ-1 – эндотелин-1;
ФАЗ – фовеолярная аваскулярная зона;
AVR – артериально-венозное соотношение;
BHS – British hypertension society;
CFA - Choriocapillaris flow area;
CRAE - ретинальный артериальный эквивалент;
CRVE - ретинальный венозный эквивалент;
ESH-ESC – European society of hypertension - European society of cardiologist;
ET – endothelin;
GC-IPL – ganglion cell – inner pleximorph layer;
MD - среднее отклонение светочувствительности сетчатки;
PSD - паттерн стандартное отклонение;
NO – оксид азота;
PD – perfusion density;
RNFL – retinal nerve fiber layer;
SD-OCT – specter domain OCT;
SS-OCT - Swept Source OCT;
VD – vascular density;
WHO-ISH – World health organization international society of hypertension.

ГЛАВА I

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИЗМЕНЕНИЙ ГЛАЗНОГО ДНА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

§1.1. Актуальность проблемы изменений глазного дна при артериальной гипертензии.

Гипертония является фактором риска для многих системных патологических процессов, которые вызывают серьезные заболевания и имеют высокую смертность. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): гипертония – это состояние, при котором систолическое давление крови более 140 мм рт ст и/или диастолическое давление крови более 90 мм рт ст. По данным статистики, этим состоянием страдает около 1,15 миллиарда человек во всем мире. Артериальная гипертензия может негативно воздействовать на глаза через несколько механизмов, включая развитие ретинопатии, хориоретинопатии и оптической нейропатии. Она также повышает риск таких заболеваний, угрожающих зрению, как окклюзии артерий и вен сетчатки, микроаневризмы сетчаточных артерий и передняя ишемическая оптическая нейропатия. Кроме того, гипертония способствует развитию и усугублению диабетической ретинопатии, глаукомы и возрастной макулодистрофии. Гипертензия также увеличивает вероятность субхориоидальных кровоизлияний во время офтальмологических операций [5, с. 23; 7, с. 853; 11, с. 14; 12].

Глаз - единственный орган в организме, где можно наблюдать внутрисосудистые изменения, обусловленные системной гипертонией, непосредственно в живом организме. Самой распространенной офтальмологической проявлением гипертонии является гипертензивная

ретинопатия (ГР). Существует несколько систем оценки ГР, предложенных для классификации ее степени тяжести. Самой широко используемой является классификация Кейта-Вагенера-Баркера, предложенная в 1939 году. Недавно Уонг и Митчелл предложили упрощенную систему оценки в 2004 году [1, с. 43; 2, с. 360; 6, с. 190; 9, с. 26].

ГР может быть первым признаком гипертонического криза, острого, угрожающего жизни состояния, вызванного значительным повышением АД, которое приводит к острой дисфункции органов. Повышенное АД с признаками умеренной ГР называется "ускоренной гипертонией", в то время как повышенное АД с признаками тяжелой ГР, включая отек головного нерва, называется "злокачественной гипертонией" [15; 16, с. 70; 18, с. 51; 19, с. 82].

ГР - это заболевание глазного фонда, вызываемое долгосрочным повышением артериального давления (АД), которое может привести к снижению зрения. Миллионы людей по всему миру страдают от медицинских проблем, связанных с высоким АД. Уровень распространенности ГР составляет около 75% среди индивидов с гипертонической болезнью (ГБ) [20, с. 131; 21, 23, с. 128; 28, с. 20].

Эпидемиология гипертонической ретинопатии (ГР) трудно определить, потому что сосудистые изменения сетчатки часто маскируются наличием других сосудистых заболеваний сетчатки, таких как сахарный диабет. Как показали исследования Эрдена и соавторов⁵, степень и продолжительность гипертонии увеличивают инцидентность ГР. В их исследовании частота сосудистых изменений сетчатки у больных, амбулаторно лечащихся от гипертонии, составила 66,3% [29, с. 7775; 30, с. 2303; 31, с. 152; 32, с. 436].

В исследовании Кардиоваскулярного здоровья, в котором участвовали 2050 человек в возрасте от 69 до 97 лет без сахарного диабета, было обнаружено, что 8,3% имели ретинопатию, 9,6% имели фокусированное сужение артериол, и 7,7% имели сужение артериовенозных пересечений, и все сетчатые изменения были ассоциированы с системной гипертензией [34, с. 440; 37, с. 8060; 40, с. 2303; 45, с. 90].

Данные из исследования Глазной студии Бивер-Дэм, в котором оценивали пациентов с системной гипертензией в недиабетической популяции за пятилетний период, показали, что инцидент сосудистых изменений сетчатки составил около 15%; в частности, 6% имели ретинопатию, 9,9% сужение артериол, и 6,5% сужение артериовенозных пересечений⁷. Также, Ю и соавторы⁸ сообщили о схожих результатах в этой популяции из 3654 человек в возрасте 49 лет и старше и продемонстрировали прямую корреляцию между возрастом и тяжестью гипертензии. В отличие от исследования Эрдена и соавторов, в этой работе не было обнаружено корреляции с продолжительностью системной гипертензии [46, с. 4355; 47; 48, с. 215].

Несколько исследований показали, что ГР может рассматриваться как независимый фактор, связанный с общей заболеваемостью и смертностью. Исследование V.R.R.M. Rao и его коллег [183, с. 6872] охватило анализ частоты встречаемости ГР, ее факторов риска, сопутствующих при ней заболеваний, с учетом влияния пола, систолического АД, длительности АГ, индекса массы тела (ИМТ) и уровня липидов в крови. В указанной работе представлена распространенность ГР среди пациентов с АГ на уровне 40%. Факторы риска для ГР включают возраст, женский пол, высокое систолическое АД и продолжительность наличия АГ. Также были выявлены связи между ГР

и повышенным содержанием общего холестерина, липопротеидов низкой плотности и триглицеридов. Также следует указать, что наличие ГР часто сопровождается ИБС и острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) на фоне АГ [50, с. 78; 52, с. 300; 54; 56, с. 31].

Степень и длительность гипертонии напрямую пропорциональны частоте возникновения ГР, как было описано Эрденом и его коллегами [92, с. 400]. В их исследовании частота возникновения ГР составила 65%. Кабеди и соавторы утверждают, что распространенность ГР составила 85% у пациентов с гипертонией и показали, что хроническая болезнь почек также является значимым фактором, предсказывающим развитие тяжелой ГР. Согласно исследованию, проведенному Дель Брутто и соавторами [81, с. 66], ГР 1 степени была выявлена у 40% пациентов с гипертонией, и ГР 2 степени отмечалась у 20% пациентов с гипертонией [59, с. 362; 62, с. 670; 64, с. 670; 65, с. 83; 6, с. 28].

Изменения в сетчатке, указывающие на значительное прогрессирование ретинопатии, были доказаны сильно связанными с возникновением сердечно-сосудистых заболеваний. Развитые поражения могут предсказать сердечную недостаточность и сердечно-сосудистую смертность, независимо от артериального давления и других факторов риска. Ванг и соавторы проанализировали результаты двух обширных когортных исследований: исследования глаза в Бивер-Дэме и исследования глаза в Синих Горах, в которых оба изучали диаметр сосудов сетчатки. Эти исследования позволили установить связь между диаметром сосудов сетчатки и риском ИБС и инсульта у среднего возраста лиц. Другой мета-анализ более чем 21 000 пациентов указывает на то, что как более узкие артериолы сетчатки, так и более широкие вены сетчатки коррелируют с более высоким риском ИБС у женщин, но не у мужчин. Вышеуказанные результаты могут подтверждать тезис о том, что

коронарная микрососудистая дисфункция играет важную роль в патогенезе ИБС [68, с. 14; 69, с. 1095; 70, с. 1385; 72, с. 80].

Гипертония, особенно при недостаточном контроле или без лечения, приводит к развитию гипертрофии левого желудочка (ЛЖ). Предыдущие исследования показали близкую связь между развитой гипертонической ретинопатией и ГЛЖ и то, что гипертоническая ретинопатия удваивает риск ЛЖГ. Результаты последних исследований предполагают, что сужение артериол сетчатки может быть так же точным, как измерение АД, в предсказании ЛЖГ. Также изучалось совпадение изменений в диаметре сосудов сетчатки и гипертрофии миокарда (ГМ) и ремоделирования желудочка. На основе изображений цифровой ретинографии, выполненных у гипертонических пациентов, было показано, что отношение диаметра сосудов сетчатки (AVR) коррелировало с наличием ГМ в виде ЛЖГ [73, с. 51; 75, с. 576].

Оценка артериол сетчатки служит моделью для оценки микроциркуляции головного мозга благодаря их близкому соседству, анатомическому сходству и общей сосудистой системе (внутренняя сонная артерия снабжает кровью и передний мозг, и сетчатку глаза). Было доказано, что гипертоническая ретинопатия предсказывает долгосрочный риск инсульта, даже у пациентов с хорошим контролем артериального давления. Это свидетельствует о том, что точное управление микроциркуляцией сетчатки имеет дополнительное значение для прогнозирования сосудистого риска. Существуют также данные, основанные на когортных исследованиях, что изменения микроциркуляции сетчатки ассоциируются с деменцией, когнитивными нарушениями и аномалиями в изображениях мозга. Сильнее корреляции наблюдаются при более тяжелых аномалиях микроциркуляции сетчатки [78, с. 6; 137, с. 518; 139, с. 1710; 142, с. 735].

Плохо контролируемая системная гипертония приводит к повреждению сетчаточной микроциркуляции, так что распознавание гипертонической ретинопатии может быть важным элементом стратификации сердечно-сосудистого риска у больных гипертонией. Однако не существует широко принятой классификации или определения гипертонической ретинопатии. Различные международные рекомендации в этом отношении не согласованы. Например, таблица стратификации риска (таблица 1) из рекомендаций Европейского общества гипертонии - Европейского общества кардиологии (ESH-ESC 2003)¹² указывает, что градусы III и IV гипертонической ретинопатии (как определено в таблице 2) связаны с клиническими состояниями, в то время как Совместный национальный комитет по предотвращению, выявлению, оценке и лечению артериальной гипертензии (JNC VII) в Соединенных Штатах указывает обобщенно ретинопатию (без указания градуса) как орган-мишень поражения. Кроме того, Всемирная организация здравоохранения (WHO-ISH) в 2003¹⁴ году и Британское общество гипертонии в 2004 году (BHS IV)¹⁵ рассматривают ретинопатию как поражение органов-мишеней, хотя снова только для градусов III и IV [129, с. 585; 130, с. 2390; 134; 135, с. 220].

Есть несколько соображений, которые могут препятствовать системному обследованию сетчатки у больных гипертонией. К ним относятся нечеткие определения и неоднородные классификации гипертонической ретинопатии, что делает стадирование степени большей частью произвольным процессом, а также отсутствие четко определенной прогностической ценности как для системных результатов, так и для нарушения зрения. Несколько недавних исследований показали, что изменения микрососудов сетчатки можно надежно фиксировать на снимках сетчатки^{16–23}. В целом, репродуктивность снимков оказалась

отличной для четко определенных признаков ретинопатии (значения каппа составляли от 0,80 до 0,99 для микроаневризм и сетчатых кровоизлияний) и умеренной для других более тонких изменений артериолов сетчатки (0,40–0,79 для сужения артериолов и сетчатых пересечений артериовенозных). Кроме того, эти исследования предполагают, что обобщенное сужение артериолов можно оценить по измерению диаметров сетчатых сосудов на снимках с использованием программного обеспечения для изображений. Разработка специализированных программных пакетов позволила объективно измерять соотношение диаметра артериол к диаметру венул (AVR) в выбранных стандартизированных участках сетчатки. Эта техника, кажется, имеет существенную репродуктивность (коэффициент корреляции внутриклассов составил от 0,80 до 0,99) [98, с. 1273; 99, с. 49; 101, с. 192; 103, с. 262].

§1.2. Патогенетические аспекты изменений глазного дна при артериальной гипертензии.

Сосудистая сеть сетчатки главным образом происходит от центральной артерии сетчатки (ЦАС), первой внутриглазной ветви глазного артериального ствола. ЦАС проникает через зрительный нерв, затем входит в глаз через центральную часть зрительного диска, где разделяется на две основные ветви. Эти ветви далее разделяются на артериолы, обеспечивающие кровоснабжение периферических частей сетчатки. Каждая артериола обеспечивает кровоснабжение внутреннего слоя одной четверти сетчатки. ЦАС является конечным сосудом, и его закупорка может привести к внезапной слепоте [89, с. 23; 90; с. 1003].

Крупные сосуды находятся во внутренней части сетчатки, ближе к внутренней ограничивающей мембране. Артериолы формируют два слоя капилляров: поверхностную сосудистую сеть, расположенную в слое нервных волокон и слое ганглиевых клеток, и глубокую капиллярную сеть, находящуюся глубже внутреннего ядерного слоя. Развитие оптической когерентной томографии с ангиографией (ОСТА) помогло лучше понять сложность сосудистой сети сетчатки, так как ее сосуды имеют диаметр всего 100-300 мкм. Кроме того, были выявлены промежуточная капиллярная плеть, находящаяся между поверхностной сетью и глубокой капиллярной сетью, и радиальная перипапиллярная капиллярная сеть, обеспечивающая кровоснабжение слоя нервных волокон сетчатки. Пигментный эпителий сетчатки (ПЭС) и наружные слои сетчатки питаются за счет диффузии из хориокапиллярной сосудистой сети и отделены от нее гематоретинальным барьером (ГРБ), который предотвращает протечку макромолекул и других потенциально вредных веществ [95, с. 325; 96, с. 1250].

Помимо первичной и вторичной гипертонии, другие факторы также играют важную роль в развитии гипертонической ретинопатии (ГР). Распространенность ГР выше среди представителей афро-карибской расы по сравнению с европейцами и среди женщин по сравнению с мужчинами. Генетические факторы также могут играть роль, и определенные генотипы связаны с повышенным риском развития ГР.

Сосуды сетчатки обладают уникальными особенностями, такими как отсутствие симпатической нервной иннервации, ауторегуляция кровотока и наличие гематоретинального барьера [114, с. 3; 115, с. 16].

Таким образом, повышение артериального давления (АД) напрямую влияет на сосуды, вызывая их первоначальное сужение. Однако при

дальнейшем увеличении АД этот компенсаторный механизм нарушается, что приводит к повреждению мышечного слоя и эндотелия сосудов.

Сосудистый спазм, несмотря на значительное внимание, уделяемое артериальной гипертензии и ее осложнениям, патогенез гипертонической ретинопатии (ГР), особенно ее начальные проявления, до сих пор не полностью понятен. Считается, что первые изменения, вызываемые повышенным артериальным давлением (АД) в сосудах сетчатки, заключаются в сосудистом спазме и увеличении вазомоторного тонуса, что проявляется как общее сужение сосудов. Это следствие местной регуляции кровотока и попытки контроля объема крови в сосудистой постели с помощью миогенных и метаболических механизмов. С момента проведения исследования ARIC (Риск атеросклероза в общине) артериовенозное отношение (AVR) является наиболее широко используемым методом оценки общего сосудистого сужения сетчатки. Оно основано на диаметрах эквивалентных центральной артерии сетчатки (CRAE) и центральной вены сетчатки (ЦВС), что обозначается как ретинальный венозный эквивалент (CRVE) [118, с. 110; 119, с. 1704].

Исследование, в котором участвовали 223 субъекта, среди которых 86 были нормотензивными, а 137 имели начальную гипертензию (вплоть до 1 года с момента первого появления), показало, что у людей с гипертензией были более низкие значения CRAE и AVR, в то время как существенной разницы в CRVE не наблюдалось. Кроме того, пациенты с гипертензией и ретинопатией показали более высокие показатели жесткости артерий, выраженные показатели пульсовой волны (PWV) и аортального индекса аугментации (AIx). Также более низкое значение AVR прогнозирует увеличение 3-летнего риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин. Другое исследование доказало, что снижение CRAE и увеличение CRVE коррелируют с более высоким средним АД,

что указывает на уменьшение светового сечения сосудов при гипертензии. Несогласованные данные относительно увеличения диаметра вен при гипертензии или его отсутствия могут свидетельствовать о том, что расширение вен связано с ретинальной ишемией и гипоперфузией, которые возникают позже при ГР [120, с. 184; 121, с. 130; 122, с. 1115].

Постоянное повышение АД приводит к атеросклерозу, что приводит к увеличению сопротивления кровотоку и снижению перфузии, а, следовательно, к ишемии сетчатки. Кроме того, атеросклеротические изменения вызывают несколько модификаций в структуре сосудов, такие как утолщение интимы, гиперплазия медиа-стенки и гиалиновое дегенерирование. При офтальмоскопии эти изменения проявляются как фокальное и диффузное сужение артериальной стенки, сопровождаемое артериовенозным "сдавлением", результатом увеличенного давления, навязанного венолам измененными артериолами. "Сдавление" связано как с текущим, так и с предшествующим АД, что свидетельствует о его постоянстве и долгосрочной характеристике гипертензии [126, с. 80].

Наблюдения, проведенные Чженгом и коллегами [70, с. 1385], показали, что увеличение извитости артериол и венул в сетчатке также связано с хронической гипертензией. Когда гипертензия плохо контролируется или достигает крайне высоких значений, повреждение продвигается дальше. С течением времени это может привести к разрушению гематоретинального барьера, появлению кровоизлияний, жировых экссудатов и ватообразных очагов, что является признаками ишемии слоя нервных волокон сетчатки. Также у людей с гипертензией выявляют меньшее количество перифовеальных артериол и венул, что может указывать на постепенное васкулярное закупоривание и некроз. В случае развитой стадии ГБ может возникнуть увеличение

внутричерепного давления (ВЧД). Когда повышенное давление цереброспинальной жидкости навязывается на головку зрительного нерва и его сосуды, это приводит к ишемии и отеку зрительного диска (папиледеме) [153, с. 410; 155, с. 1670; 157, с. 610].

Представленная патогенезом последовательность изменений, кажется, отражает каскад изменений, происходящих в ходе развития гипертензивной ретинопатии. Однако недавние исследования предполагают, что весь процесс может быть гораздо более сложным. Поражения, видимые на дне глаза, могут возникать в разной последовательности; например, наличие кровоизлияний не всегда предшествует общему сосудистому сужению. Кроме того, артериальное стенозирование наблюдается среди лиц без гипертонии как результат изменений в калибре сосудов сетчатки (сужение артериол и расширение венул). Большой мета-анализ на группе из 10 229 субъектов указывает на то, что эти изменения в диаметре сосудов сетчатки связаны с повышенным риском развития гипертонии, которая развивается в течение до 10 лет после начала этих изменений. Это наблюдение подтверждает теорию, что изменения в микроциркуляции сетчатки могут предшествовать артериальной гипертонии. Уменьшение калибра артериол также коррелирует с более старшим возрастом и низким весом при рождении, а также с более высоким гематокритом, белым кровяным счетом и количеством тромбоцитов [159; 160, с. 813].

Мета-анализ, проведенный Чью и соавторами, доказал, что существует тесная связь между уменьшением диаметра как ретинальных артериол, так и центральной ретинальной артерии, и гипертонией. Каждое повышение среднего артериального давления на 10 мм ртутного столба связано с уменьшением среднего диаметра ретинальных артериол на 3 мкм. Это уменьшение происходит из-за постепенного энтропического

перестроения артериол, что приводит к уменьшению наружного и внутреннего диаметра сосуда [164, с. 540; 166, с. 710; 169, с. 420].

В патогенезе ГР участвует несколько механизмов. Один из них - повышенный уровень оксидативного стресса, выраженный увеличением плазменных маркеров, таких как гамма-глутамилтрансфераза и ферритин. Другие важные патомеханизмы - это низкоскоростное воспаление (увеличение высокочувствительного С-реактивного белка, который является маркером системного низкоскоростного воспаления и коррелирует с распространенностью и тяжестью гипертензивной ретинопатии) и повышенная активация тромбоцитов (присутствие гипертензивной ретинопатии положительно коррелирует с уровнем 11-дегидро-ТХВ2 в моче, биохимическим маркером активации тромбоцитов). Гипертония повреждает сосудистый эндотелий, который находится на границе между кровью и межтканевыми пространствами. Его основная роль заключается в контроле вазорегуляции, гемостаза и воспалении. Оксид азота (NO), имеющий важное значение для вазодилатации, производится эндотелиальными клетками. Наблюдение за ретинальным кровотоком после внутривенного введения NG-монометил-L-аргинина (ингибитор азотокислотсинтазы) у групп нормотензивных и гипертензивных пациентов показало значительные изменения. В группе с гипертонией кровотоки не изменились, тогда как у группы нормотензивных пациентов кровотоки значительно снизились. Это указывает на уменьшенную роль азотокислот-зависимой вазодилатации в регуляции кровотока у пациентов с гипертонией и нарушенной функцией эндотелия. Это было дополнительно подтверждено в группе с гипертонией повышенным уровнем фактора фон Виллебранда, вещества, которое накапливается в эндотелиальных клетках, и повышенной концентрацией

ангиотензин-превращающего фермента (АПФ, CD143), связанного с их мембранами [28, с. 19; 38; 42, с. 417; 44, с. 1375; 46, с. 4344; 54].

Неоваскуляризация может сыграть важную роль в патогенезе гипертензивной ретинопатии. Ангиогенез в основном контролируется тесным балансом между проагиогенными и антиангиогенными факторами. Патологические механизмы, такие как ишемия, гипоксия и воспаление, которые вызывают повреждение эндотелия, могут способствовать неоваскуляризации. Следует подчеркнуть, что ишемия и гипоксия сетчатки являются важными компонентами гипертензивной ретинопатии. Обзор от 2012 года подчеркивает потенциальную роль семейства факторов роста сосудистого эндотелия (VEGF) в патогенезе гипертензивной ретинопатии. Один из самых известных членов этой семьи, VEGF-A, играет ключевую роль в неоваскуляризации и является основным фактором васкулярной проницаемости, увеличение которого коррелирует с гипертонией. VEGF также является ранним маркером повреждения сосудистого эндотелия. Изменения его концентрации могут быть значимыми для ранней диагностики пациентов с осложнениями микроциркуляции, такими как гипертензивная ретинопатия. Это дополнительно подтверждается увеличением уровня VEGF в плазме у гипертензивных пациентов с ретинопатией. VEGF может высвобождаться в ответ на гипоксию, вызванную повреждением слоя нервных волокон и активацией AT1-R. Доклад из 2016 года первым описал пациента с пролиферативной ретинопатией в ходе тяжелой неконтролируемой гипертонии [58, с. 80; 59, с. 363; 62, с. 670; 63, с. 1001; 64, с. 670; 68, с. 14].

Гипертензивная ретинопатия проходит следующие фазы:

Фаза вазоконстрикции. На этой стадии начинают действовать местные авторегуляторные механизмы. Это вызывает вазоспазм и

сужение артериол сетчатки, что проявляется уменьшением отношения артериол к венуле (нормальное значение = 2:3). У пациентов пожилого возраста с артериосклерозом развивается фокусное сужение артериол, так как пораженные сосудистые сегменты не могут подвергаться сужению.

Склеротическая фаза. Постоянное повышение артериального давления приводит к специфическим изменениям в стенках сосудов: утолщению интимы, гиперплазии меди и гиалиновой дегенерации стенок артериол [71, с. 149; 72, с. 80; 75, с. 575; 78, с. 6].

Это вызывает значительное сужение артериол, изменения в местах пересечения артерий и вен, а также усиленное отражение света, что приводит к эффекту "серебряных" и "медных" проводов. Изменения в сосудисто-венозных пересечениях происходят, когда утолщенная артериола пересекает вену и, следовательно, сдавливает ее, так как сосуды имеют общую оболочку. Вена, в свою очередь, выглядит расширенной и извилистой за AV-пересечением.

Экссудативная фаза. У пациентов с сильно повышенным артериальным давлением наблюдаются нарушения гематоэнцефалического барьера, что приводит к проникновению крови и плазмы в стенки сосудов и нарушению авторегуляторных механизмов. На этой стадии появляются признаки повреждения сетчатки, включая кровоизлияния в виде пламени и точечных пятен, формирование твёрдых экссудатов, некроз гладких мышц и ишемию сетчатки, проявляющуюся хлопьевидными пятнами [80, с. 210; 82, с. 1290; 83, с. 6430; 86, с. 95; 90, с. 1004; 91].

Злокачественная гипертензия. Тяжелая внутричерепная гипертензия приводит к ишемии и отеку зрительного нерва (папиледеме). Также возникает фибринозное некроза артериол хориоиды, приводящее к сегментарной инфаркции хориоидальных капилляров. Это приводит к:

пятнам Эльшнига: Когда над ними располагается желтая пигментированная эпителиальная оболочка сетчатки (RPE); полосе Сигриста: гиперплазия RPE над инфарктами хориоиды; отслоению нейросенсорного RPE. Эти признаки называются хориодопатией [92, с. 399; 95, с. 330; 96, с. 1250; 98, с. 1275].

Понтремоли и соавторы исследовали генетические факторы, связанные с ГР, и выяснили, что удаление аллеля фермента превращения ангиотензина связано с повышенным риском развития ГР. Курение считается сильно связанным с тяжелой или злокачественной ГР, как было исследовано Полтером и соавторами. Почечная дисфункция (постоянная микроальбуминурия и низкий клиренс креатинина) у пациентов показала свою информативность как маркер ГР и повреждения органов-мишеней. Уккая и соавторы выявили ассоциацию с плазменным лептином. Было отмечено, что уровень плазменного лептина был выше у пациентов с ГР, и предположено, что это связано с повреждением сосудистого эндотелия [99, с. 50; 103, с. 262].

McDonald [152, с. 101] представил доказательства, утверждая, что в случае ГР ETA-рецепторы, связанные с гладкой мышцей артериальных сосудов, служат как медиаторы вазоконстрикции в микроциркуляторном русле сетчатки. Были идентифицированы два типа рецепторов для эндотелина (ЕТ): рецептор эндотелина А (ETA) и рецептор эндотелина В (ETB), которые различаются по своей аффинности к молекулам ЕТ и распределению в тканях. В капиллярных слоях сетчатки ЕТ-1 рассматривается как возможная сигнальная молекула между эндотелием и перицитами, однако точные механизмы регулирования функции перицитов пока не полностью выяснены. Антагонисты ЕТ-рецепторов играют важную роль в определении клеточной активности и патологических эффектов этих вазоактивных пептидов. Препарат

Bosentan, недавно созданный неселективный антагонист ET-рецепторов, блокирует как ETA-, так и ETB-рецепторы [105; 107, с. 12; 109, с. 190].

Исследования [53] продемонстрировали снижение артериального давления у гипертоничных животных, а также у пациентов с гипертонической болезнью и застойной сердечной недостаточностью. Следовательно, микроциркуляция сетчатки при гипертонии в значительной степени регулируется локальными молекулами, способными вызывать сужение или расширение сосудов. Эти молекулы вырабатываются эндотелием сосудов, нейронами и глиальными клетками. Среди этих регуляторных факторов, семейство эндотелиальных (ET) пептидов, обладающих вазоконстрикторными свойствами, играет важную роль в авторегуляции микрососудов сетчатки при гипертонии и в системной регуляции АД [110, с. 222; 113, с. 1390; 118, с. 110; 119, с. 1707].

Marek-Trzonkowska и соавторы, изучали развитие ГР, фокусируясь на определении дисбаланса между про- и антиангиогенными факторами в контексте АГ. Их исследования касаются связи между гипертонией и ГР с низкими уровнями проангиогенных факторов в крови и одновременным увеличением продукции ангиогенез-ингибиторов [150].

Роль эндотелиального фактора в формировании ГР при АГ известна, в частности, в его влиянии на эндотелиальную функцию и изменения в структуре кровеносных сосудов.

Характерные черты гипертонической ретинопатии включают утолщение и реструктуризацию стенок артерий, а также увеличение соотношения "стенка сосуда - просвет". Процесс утраты прекапиллярных артериол и капилляров, известный как "микрососудистое или капиллярное разрежение", также является характерным для гипертонической ретинопатии. Исследования также указывают на

важную роль ангиогенеза в развитии микроциркуляторных изменений при гипертонии. Нарушения в ангиогенезе во время развития эмбрионального периода могут вызвать недоразвитие микроциркуляторного русла и способствовать возникновению гипертонии. Также стоит отметить, что гипертония может быть вызвана антиангиогенной терапией, направленной на подавление роста сосудов опухолей, что ведет к снижению плотности сосудов в тканях, что, в свою очередь, увеличивает сопротивление в периферических сосудах, что приводит к повышению артериального давления и сосудистому повреждению, а также вызывает воспалительные процессы. Исходя из этого, можно предположить, что гипертония связана с снижением уровня физиологических проангиогенных факторов в крови и увеличением концентрации ингибиторов ангиогенеза [153, с. 410; 155, с. 1674; 159; 166, с. 710; 169, с. 420; 173, с. 1640].

В другом исследовании, проведенном Chen и соавторами [65, с. 83; 66, с. 28; 67, с. 9269], было обнаружено, что повышенные уровни мочевой кислоты в крови имеют ключевое значение в развитии ГР. Даже небольшое повышение уровня мочевой кислоты на 1 мг/дл значительно увеличивает риск развития гипертонической ретинопатии, что подтверждается результатами статистических анализов, оценивающих связь между уровнем мочевой кислоты в крови и распространенностью и тяжестью гипертонической ретинопатии. Данные показывают, что увеличение уровня мочевой кислоты на 1 мг/дл существенно повышает риск гипертонической ретинопатии на 6%.

§1.3. Современные представления о диагностике изменений глазного дна при АГ.

Существует определенное расхождение во мнениях относительно правильного метода исследования для визуализации поражений при ГР. Например, доказано, что обычная фундоскопия имеет ограниченную дополнительную ценность при ГР из-за значительных различий между наблюдателями. Более того, фундоскопия может быть не подходящей для выявления незначительных изменений. Маэстри и соавторы сравнили использование прямой офтальмоскопии с использованием микроденситометрического метода при оценке сосудистой вазоконстрикции с выраженностью в виде отношения артериовенозного диаметра (AVR). Их исследование показало, что полуавтоматизированная микроденситометрия более полезна при диагностике ранних сосудистых изменений, чем стандартная офтальмоскопия. Высокая надежность этого метода обусловлена минимальной межнаблюдательной и внутринаблюдательной изменчивостью [69, с. 1094; 200, с. 5460; 202, с. 2648; 205, с. 7; 208, с. 350; 210, с. 110].

В последнее время в области визуализации внутренних структур глаза достигнут значительный прогресс. Теперь можно наблюдать не только крупные сосуды сетчатки, но и проникнуть глубже до уровня капилляров. Внедрение адаптивной оптики (АО) для сетчатки и оптической когерентной томографии (ОКТ) предоставило ученым улучшенные данные о изменениях сосудов сетчатки. Это особенно важно для наблюдения микроциркуляции в сетчатке для прогнозирования сердечно-сосудистого риска. Благодаря этим новым методам визуализации можно тесно мониторить прогресс поражений, так как это позволяет выполнять виво наблюдение за сосудами. Спектральная доменная ОКТ (SD-OCT) обеспечила более быстрое сканирование, более

плотное обследование и трехмерное изображение. Исследование с использованием анализа SD-OCT на группе из 119 пациентов, из которых 56 имели гипертонию, показало, что в хронической стадии (I и II степень по KWB) это точный, воспроизводимый и удобный метод для оценки диаметра центральной артерии сетчатки (CRA), диаметра центральной вены сетчатки (CRV) и отношения CRA/CRV (AVR). Кроме того, SD-OCT продемонстрировал более тесную корреляцию этих измерений с ухудшением остроты зрения, чем классификация KWB, из-за наличия подсетчаточной жидкости (SRF) у пациентов с тяжелой гипертонией (САД >180 мм рт. ст. или ДАД >110 мм рт. ст.). В своем исследовании Ан и соавторы также предложили новую классификацию гипертензивной ретинопатии на основе ОКТ-данных, включающую 3 степени: легкая до умеренной, злокачественная без SRF и злокачественная с SRF. SD-OCT также полезен для мониторинга уменьшения слоя нервных волокон сетчатки (RNFL) и центральной макулярной толщины при IV степени гипертонической ретинопатии. Результаты Сингапурского малайского глазного исследования подчеркивают связь между уменьшением диаметра артериол и венул и утолщением RNFL, даже после исключения пациентов с глаукомой. Данные из другого исследования предполагают, что оценка SD-OCT должна быть добавлена к стандартной оценке гипертензивной ретинопатии у пациентов с системной гипертонией для ранней диагностики гипертонических макро- и микроорганных повреждений (HMOD) [211, с. 80; 214, с. 1475; 217, с. 1140; 220, с. 73; 222, с. 12; 224, с. 60].

ОСТА обеспечивает быструю и безвредную оценку микроциркуляции сетчатки. Микроваскулярные изменения в сетчатке и хориоиде оцениваются на основе параметров, таких как плотность сосудов (VD), площадь фовеальной безсосудистой зоны (FAZ) и

сосудистая сеть радиальной перипапиллярной капилляр (RPC). Оценка капилляров сетчатки была эффективной при диабетической ретинопатии, и ее использование при гипертензивной ретинопатии также может быть эффективным. Это позволяет выявлять даже незначительные различия в структуре капилляров, которые могут быть ранними маркерами ишемии и гипоксии, до того как произойдут изменения в артериолах и венулах. Более того, недавние исследования с анализом ОСТА показывают, что плотность сосудов в SVP снижается в группе гипертензивных пациентов с неадекватным контролем артериального давления. Кроме того, снижение плотности сосудов сетчатки и хориоиды тесно связано со стенозом коронарных артерий и их ветвей, делая ОСТА эффективным и безвредным методом для измерения и выявления ранних стадий ИБС, что может снизить вероятность развития инфаркта миокарда. Также разумно проводить одновременный анализ SD-OCT и ОСТА. В отличие от SD-OCT, ОСТА не может измерять диаметр сосудов сетчатки, но предоставляет оценку гемодинамики и плотности сосудистого кровотока сетчатки. Такаяма и соавторы выразили необходимость в внедрении новой классификационной системы, основанной на использовании ОСТА и измерении сосудистой сети хориоиды в близости к фовее, которая также снижается при артериальной гипертензии. Они продемонстрировали, что изменения в SVP, площадь FAZ, плотность капилляров и толщина внутреннего сетчатки происходили в группе гипертензивных пациентов без гипертензивной ретинопатии. Как было упомянуто ранее, незначительные изменения в сосудистой сети могут развиваться до начала гипертензии. Это подразумевает, что увеличение частоты контроля с помощью ОСТА может быть полезным для наблюдения за изменениями в сосудистой сети сетчатки и ее толщиной в группе

пациентов с риском развития гипертонии [32, с. 440; 34, с. 440; 186, с. 132; 199, с. 735; 212, с. 15163].

Адаптивная оптика (АО) для изображения сетчатки является еще одним важным инструментом для точной визуализации сосудистой сети сетчатки. С разрешением менее 2 мкм она улучшила качество изображений сетчатки и помогла в оценке клеточных и субклеточных деталей, таких как состояние эндотелиальных клеток и незаметные утечки жидкости [90]. Использование этой техники позволяет непосредственно измерять толщину стенок сосудов сетчатки (VW) и диаметр просвета (LD). Полуавтоматизированный метод измерения параметров сосудов имеет низкую внутринаблюдательную изменчивость. Еще одним эффективным параметром сосудов является отношение стенки к просвету (WLR), которое можно измерить, объединив АО с сканирующей лазерной офтальмоскопией. Увеличение WLR, которое происходит при гипертонии, обусловлено снижением LD и утолщением стенки артериол. Это используется для выявления незаметных микрососудистых изменений сетчатки, наблюдаемых в процессе раннего ремоделирования. Его важность расширяется далее, так как увеличение WLR коррелирует не только с возрастом и более высоким индексом массы тела (ИМТ), но также с ранней стадией гипертонической макро- и микроорганных повреждений (HMOD). Более широкое использование АО для изображения сетчатки будет существенным в поиске новых механизмов изменений сосудов, связанных с гипертонией. Оно уже улучшило наше понимание значения изменений на уровне капилляров для перфузии [176, с. 683; 181, с. 210].

Исследователи S. Akbar и коллеги [33, с. 130] изучали воздействие артериальной гипертензии на глазное дно. Их исследование привело к созданию автоматизированной системы, способной анализировать

частоту сердечных сокращений (ЧСС) и состояние сетчатки у пациентов с гипертонией. Основное внимание уделялось оценке артериовенозного соотношения и отека диска зрительного нерва на изображениях сетчатки. Гипертония может приводить к различным изменениям в сетчатке, таким как извитость сосудов, наличие твердых экссудатов, ватообразных очагов, кровоизлияний и отека диска зрительного нерва, которые в свою очередь могут сказываться на остроте зрения. Исследователи представили новую автоматизированную систему для классификации ГР, которая использует гибридные функции и поддерживается векторной машиной, применяемой в медицинской практике.

Эта система включает два модуля: сосудистый анализ, который определяет артериовенозное соотношение, и анализ области головки диска зрительного нерва, который выявляет его отек на изображениях глазного дна. Первый модуль, используя набор гибридных характеристик и метод векторной машины с базовым радиальным ядром, направлен на оценку артериовенозного соотношения. Второй модуль же сосредотачивается на анализе состояния диска зрительного нерва с целью выявления признаков отека. Первый модуль продемонстрировал среднюю точность на уровне 95%, в то время как второй модуль достиг средней точности 96%. Эта передовая система способна анализировать состояние сосудов сетчатки и головки диска зрительного нерва и связывать их с частотой сердечных сокращений (ЧСС).

Исследование, проведенное в 2014 году А. Triantafyllou и коллегами, сосредотачивалось на ангиоретинопатии, вызванной высоким артериальным давлением, и его связи с жесткостью сосудистой стенки у пациентов с нормальным давлением и ранними проявлениями гипертонии. Подчеркивается, что изменения в микро- и макроциркуляции характерны для продолжительной гипертонии, однако на ранних этапах

гипертонической ретинопатии этим явлениям уделяется недостаточное внимание. Для оценки диаметра сосудов сетчатки, включая центральную артерию сетчатки (ЦАС), веноулярный эквивалент и артериовенозное соотношение (AVR), были использованы фотографии глазного дна без расширения зрачка. Артериальную жесткость определяли путем измерения скорости пульсовой волны (PWV) и индекса аугментации аорты (AIx). Это исследование впервые показало связь между количественными изменениями на сетчатке и увеличенной жесткостью артерий на ранних стадиях гипертонии. Нарушение микро- и макроциркуляции при гипертонии является динамическим и взаимосвязанным процессом, проявляющимся на самых ранних этапах. Учитывая значение как сужения артериол сетчатки, так и жесткости артерий с точки зрения риска заболеваний сердечно-сосудистой системы, выявление комбинированных изменений в микро- и макрососудистой системе может иметь важное значение при оценке состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с гипертонией.

Исследование, проведенное Guedri и соавторами, сфокусировалось на измерении диаметра сосудов при гипертонической ретинопатии с помощью современного компьютерного метода. Основная идея метода заключается в определении диаметра кровеносных сосудов на изображении сетчатки. Процесс включает этапы сегментации по порогу и разрежения, за которыми следует определение характерной точки на сетчатке в соответствии с алгоритмом Дугласа — Пьюкера. Затем производится определение контуров сосуда, и для вычисления диаметра используется формула Херона.

McDonald [152, с. 101] предложил инновационный подход к изучению гипертонической ретинопатии, фокусируясь на исследовании мРНК, рецепторов эндотелина и их антагонистов. В его исследовании

были выявлены клинические и гистологические изменения на сетчатке, такие как гиалинизация артерий сетчатки, увеличение толщины васкулярной базальной мембраны, сужение артериол сетчатки, некроз стенок артериол, закрытие капилляров сетчатки, образование ватных пятен на сетчатке, дегенерация гладких мышц и нарушение гематоретинального барьера. Несмотря на выявленную связь между системным повышением давления и гипертонической ретинопатией, точный патогенез этого заболевания остается малоизученным.

Zou и его коллеги [243, с. 1225] выполнили обширное исследование сосудов глазного дна при ГР в случае АГ, несмотря на то, что симптомы гипертонии были описаны в медицинской литературе еще с 1859 года. Для оценки изменений в глазном дне у пациентов с АГ, в 1939 году Кейт, Вагенер и Баркер предложили классификацию, включающую в себя 4 стадии: 1) умеренное общее сужение артерий сетчатки; 2) стадия 1 плюс аномальное расположение сосудов и их узкие перетяжки; 3) стадия 2 плюс присутствие экссудатов, ватных пятен и кровоизлияний в форме пламени; 4) стадия 3 плюс отек диска зрительного нерва.

В настоящее время сохраняется интерес к клиническим аспектам гипертонии, и Zou и его коллеги представили новую классификацию артериально-венозного коэффициента (AVC), с акцентом на центральной линии сосуда. После предварительной обработки сегментации сосудов и определения положения оптического диска на снимке глазного дна выделяется осевая линия сосуда. Затем проводится анализ области сосудов сетчатки. Каждый пиксель на осевой линии рассматривается как локальный признак, и анализ выполняется с использованием матрицы совпадения уровня серого (GLCM) и адаптивного локального двоичного паттерна (A-LBP) с использованием схемы максимальной релевантности и минимальной избыточности (mRMR). Для классификации артериально-

венозных путей применяется алгоритм с функциональной оценкой (FW-KNN). Экспериментальные исследования, основанные на базах данных DRIVE и INSPIRE-AVR, показали высокую точность классификации - соответственно 88,65% и 88,51%.

Параллельно этому исследованию, испанские ученые в том же году представили данные о микро- и макроциркуляции сетчатки, полученные с использованием автоматической ретинографии при гипертонической ретинопатии. Эти данные коррелируют с результатами ультразвукового исследования сонных артерий. На основе этой информации была создана новая медицинская технология под названием "веб-интеграция" (Wivern), которая может применяться в многопрофильных медицинских центрах для анализа микро- и макроциркуляции. Этот инструмент управляет клинической информацией в различных медицинских специальностях, включая неврологию и офтальмологию. Каждое исследование предоставляет автоматический анализ, включая ретинографию, ультразвук сонных артерий и мониторинг артериального давления, и предлагает автоматический расчет для оценки сердечно-сосудистых рисков. Приложение Wivern облегчает проведение междисциплинарных исследований сосудистой сети.

Значимость гипертонической хориоретинопатии. Гипертоническая ретинопатия и хориоретинопатия служат индикаторами гипертонических изменений в других частях организма. Признаки легкой гипертонической ретинопатии, включая общее и фокальное сужение артериол, "медные" обручи и сужение артериовенозного перехода, были связаны с коронарными заболеваниями, инсультами и нарушением функции почек. Исследование Ибараки по здоровью населения показало, что легкая гипертоническая ретинопатия является фактором риска для сердечно-сосудистой смертности, независимо от других факторов риска для

сердечно-сосудистых заболеваний. Для пациентов с легкой гипертонической ретинопатией многовариативные коэффициенты опасности для общей сердечно-сосудистой смертности составили 1,23–1,24 для мужчин и 1,12–1,44 для женщин, а коэффициенты опасности для общей смертности от инсульта составили 1,31–1,38 для мужчин и 1,30–1,70 для женщин [191, с. 8110; 194, с. 2207; 215, с. 39; 221, с. 31].

Признаки умеренной гипертонической ретинопатии, включая кровоизлияния в сетчатке, хлопья хлопка, жесткие эксудаты и микроаневризмы, связаны с повышенным риском смертности от сердечно-сосудистых причин. Исследование ARIC выявило, что признаки умеренной гипертонической ретинопатии ассоциированы с увеличением риска инсульта в два-четыре раза, независимо от других факторов риска, таких как длительное повышение артериального давления, курение и уровень липидов. Это же исследование также обнаружило, что после учета существующих факторов риска умеренная гипертоническая ретинопатия связана с удвоенным риском сердечной недостаточности. Кроме того, Хабиб и соавторы установили, что более высокая степень гипертонической ретинопатии значительно связана с тяжелыми ангиографическими проявлениями коронарных артериальных заболеваний, определяемыми синтаксическим индексом.

Гипертоническая хориоретинопатия более характерна для молодых пациентов с резкими повышениями артериального давления и связана с неблагоприятным прогнозом при невыявленной терапии. Она наблюдается при состояниях, таких как злокачественная гипертензия, преэклампсия, эклампсия, острая или хроническая почечная недостаточность, стеноз почечной артерии и рак надпочечника. Эти состояния являются медицинскими срочными случаями, требующими немедленного лечения [114, с. 3; 115, с. 12; 124, с. 230].

В настоящее время наблюдается увеличение числа исследований в области гипертонической ретинопатии. Большинство из них направлены на более глубокое понимание патогенеза этого заболевания. Одно исследование указало на то, что эндотелины, группа вазоконстриктивных веществ, производимых эндотелиоцитами, могут вызвать повреждение барьера между кровью и сетчаткой (BRB). Это в основном вызвано активацией рецепторов эндотелина А и В (ЕТРА и ЕТРВ) эндотелином 1 (ЕТ-1). Стимуляция этих рецепторов способствует сосудистым протечкам и стимуляции VEGF и активируется в модели гипертонии и диабета у животных. Кроме того, антагонисты этих рецепторов доказали свою способность уменьшать васкулярное повреждение и неоваскуляризацию, а также проявлять защитное действие на BRB. Кроме того, уровень плазменного ЕТ-1 повышен при гипертонической ретинопатии. Важно дальше исследовать роль неоваскуляризации в гипертонической ретинопатии, так как это может помочь достичь дополнительного терапевтического эффекта. Направленное воздействие на агенты, способствующие неоваскуляризации, такие как фактор роста тромбоцитов (PDGF), фактор, выделяемый пигментным эпителием (PEDF), гепатоцитарный фактор роста (HGF), ангиопоэтины и фактор роста фибробластов (FGF), может быть перспективным. Исследования на крысиной модели гипертонических осложнений беременности, предэклампсии, подтвердили связь между высоким АД, РААС и повышенным уровнем пропроангиогенных факторов, таких как VEGF и PEDF. В предэклампсии наблюдается массовая дисфункция эндотелия, которая также вызывает незначительное сужение сосудов сетчатки. Протеомный анализ стекловидного тела может помочь определить вовлечение этих факторов в патогенез гипертонической ретинопатии, благодаря его близкому расположению к поврежденной сетчатке. Одной

из сложностей этого метода может быть небольшой размер образца [126, с. 80; 129, с. 585; 130, с. 2388; 135, с. 220].

Концентрация мочевой кислоты в сыворотке (СМК) является независимым фактором риска для артериальной гипертензии. Как показало большое исследование на китайском населении, она также связана с гипертонической ретинопатией. Повышенный уровень СМК может привести к повреждению эндотелиальных клеток. Кроме того, дополнительное повышение артериального давления может оказать негативное накопительное воздействие на микроциркуляцию и может быть посредником в сосудистых повреждениях. Возможно, что снижение уровня СМК может снизить риск развития гипертонической ретинопатии. Другое вещество, маринобуфагенин, которое является биомаркером солевой чувствительности и увеличивается с употреблением соли, было обнаружено в связи с уменьшением дилатации микроваскулярных артерий сетчатки у молодых нормотензивных взрослых. Кроме того, повышенные уровни маринобуфагенина показали способность способствовать повреждению эндотелия и предотвращать снижение артериального давления ночью, что является физиологическим процессом [137, с. 518; 141, с. 390; 142, с. 738; 145, с. 518].

Генетическое тестирование также может предоставить новые данные. Проводились попытки выявить гены, ответственные за диаметр сетчатых сосудов. На данный момент было выявлено 8 однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) для диаметра CRVE и 2 ОНП для диаметра CRAE. Дополнительные исследования их роли в микроциркуляторных заболеваниях могут объяснить предрасположенность к нарушениям микроциркуляции. Кроме того, было показано, что полиморфизмы ALK-1 и эндоглина являются факторами риска сердечно-сосудистых событий. Как ALK-1, так и эндоглин являются рецепторами фактора роста

трансформирующегося бета1 (TGF-β1), который имеет значение в регуляции артериального давления и в васкулярной гомеостазе. Кроме того, было доказано, что TGF-β1 участвует в разрушении базальной мембраны капилляров, служащей опорой для эпителиоцитов [148, с. 503; 154, с. 276].

Большое внимание уделяется вопросам воспаления и его связи с повреждением микроциркуляции сетчатки. Особое внимание уделяется роли LMP10, каталитической субъединицы протеасомы, индуцированной интерфероном-γ, обладающей трепсиноподобной активностью. Ang II может вызвать увеличение уровня этой субъединицы, и исследования на модели мыши и у людей показали, что ее уровень и активность увеличиваются в сетчатке при гипертонии. Более того, удаление LMP10 снижает увеличение проницаемости сосудов сетчатки, ремоделирование и воспаление. Ингибирование этой субъединицы может быть потенциальным лекарственным средством. Другая субъединица протеасомы, b5i, играет существенную роль в развитии гипертонической ретинопатии в модели мыши с гипертонией. Субъединица b5i снижает устойчивость ассоциированного с ней белка AT1R (ATRAP), который обычно ингибирует развитие ретинопатии, вызванной AT1R. Удаление b5i смягчило увеличение толщины сетчатки, вызванное Ang II, воспаление, оксидативный стресс и ремоделирование. Переизбыток этой субъединицы, напротив, усиливает эти эффекты. Другое исследование на мышинной модели гипертонии показало, что G-белок, связывающий рецептор 174 (GPR 174), играет важную роль в регуляции иммунной и воспалительной реакции. Удаление гена, кодирующего этот белок, вызвало снижение проницаемости сосудов и оказало защитное воздействие на сетчатку. Последнее исследование предложило гликопротеины ацетилсалициловой кислоты (GlycA) как новый маркер

хронического и накопительного воспаления. Высокие уровни GlucA были связаны с более широким диаметром венул и более узким артериольным диаметром. Связь между GlucA и гипертонической ретинопатией предстоит исследовать [158, с. 1006; 164, с. 540; 178, с. 690].

§1.4. Современные подходы к лечению изменений глазного дна при АГ.

Лечение гипертонической ретинопатии и хориоретинопатии направлено на снижение системного артериального давления и, при необходимости, управление основным заболеванием. Оптометрист или офтальмолог, обнаруживший гипертоническую хориоретинопатию у пациента с недиагностированной гипертензией, находится в положении уменьшить заболеваемость и смертность пациента. Не существует официальных рекомендаций по регулярному скринингу на гипертоническую ретинопатию у асимптомных пациентов с диагнозом системной гипертензии. Однако, если пациент без диагноза гипертензии представляет признаки легкой гипертонической ретинопатии, мы рекомендуем направить его к общему врачу в течение одной недели. При умеренной гипертонической ретинопатии пациент должен быть оценен общим врачом в течение одного или двух дней. Пациентов, представляющих с тяжелой гипертонической ретинопатией или гипертонической хориоретинопатией, следует сразу измерить артериальное давление и направить в ближайший приемный пункт для срочной коррекции артериального давления. Не существует официальных рекомендаций по скринингу женщин с гипертензией, вызванной беременностью; однако мы рекомендуем, чтобы беременные женщины, представляющие с гипертонической ретинопатией, были направлены к

акушеру-гинекологу для оценки преэклампсии [8; 14, с. 1240; 17, с. 470; 231, с. 371].

Хотя оптометристы и офтальмологи обычно не управляют гипертонией, необходимо близкое сотрудничество с общими врачами, чтобы обеспечить получение пациентами соответствующего лечения. Эти пациенты должны часто наблюдаться для оценки регрессии изменений, вызванных гипертонической хориоретинопатией. В настоящее время подход к лечению гипертонической ретинопатии в основном сосредотачивается на контроле системного артериального давления до нормы, что в первую очередь достигается с помощью оральной фармакотерапии. Снижение артериального давления, достигнутое при использовании ингибиторов АПФ, может уменьшить риск прогрессирования изменений гипертонической ретинопатии. Такая терапия также приводит к улучшению артериольной архитектуры, редукции и увеличению плотности артериол [232, с. 426; 233, с. 2312].

В отличие от более тяжелой ретинопатии, раннее ее проявление более вероятно обратимо. По этой причине раннее обнаружение поражений ретины может оказаться полезным не только для эффективного предотвращения дальнейшего развития болезни, но и для поиска новых терапевтических возможностей. Основным препятствием в терапии, основанной в основном на пероральном приеме лекарств, является недостаточное соблюдение рекомендаций пациентами. Мета-анализ 2017 года на группе из 12 603 пациентов с гипертонией выявил невыполнение фармакотерапии у 45,1% пациентов. Последние отчеты также указывают на то, что тяжелые поражения, связанные с злокачественной гипертензивной ретинопатией, могут регрессировать или даже полностью исчезнуть. Стрэчен и Макнайт описали случай 34-летней женщины, которой была поставлена диагноз гипертонии и

гипертензивной ретинопатии стадии IV по шкале KWB. Изменения, видимые на дне глаза, исчезли через 10 месяцев после терапии ирбесартаном (антагонистом AT1-R), атенололом (антагонистом β_1 -адренорецепторов) и амлодипином (блокатором кальциевых каналов) [236, с. 65; 241, с. 4095; 242, с. 165].

Еще один случайный отчет сосредоточился на 23-летнем пациенте с ухудшением зрения и злокачественной гипертензивной ретинопатией, которая появилась через 1 месяц после прекращения приема антигипертензивных препаратов. Через шесть недель после возвращения к фармакотерапии признаки злокачественной ГР исчезли, и острота зрения улучшилась. Кроме того, наличие феохромоцитомы, опухоли, характеризующейся частыми скачками артериального давления, может привести к быстрому развитию злокачественной ГР. Лечение, основанное на адреналэктомии и нормализации показателей артериального давления, было успешным, и наблюдалось улучшение отека зрительного диска и жировых и мягких экссудатов. К сожалению, существует недостаток исследований, ориентированных в первую очередь на терапию ретинальных поражений, возникающих в ходе гипертензии. Большинство информации о новых направлениях лечения основано на отчетах о случаях и исследованиях с небольшими выборками пациентов. Один из перспективных подходов основан на корреляции между системной гипертензией и повышением внутриглазного давления [200, с. 5460; 201, с. 10; 202, с. 2650; 206, с. 2; 208, с. 345].

Проводились попытки использования местного введения препаратов, снижающих ИОР, в системную гипертензию с целью улучшения кровотока и насыщенности артериол кровью. Однако применение тимолола (антагониста бета-адренорецепторов) и дорзоламида (ингибитора карбоангидразы) не оказало эффекта или

оказало минимальное воздействие на кровоток в сетчатке. Интересно, что последний отчет подразумевает, что диета, богатая L-метилфолатом и витамином D, может быть полезной для пациентов с гипертензивной ретинопатией. Однако этот подход должен быть подтвержден на более крупной группе пациентов. Направленное воздействие на неоваскуляризацию, которая может играть важную роль в патофизиологии ГР, кажется многообещающим. Бевацизумаб, антитело против VEGF, широко используется в офтальмологии для лечения заболеваний, связанных с повышенной васкулярной проницаемостью, таких как экссудативная возрастная макулярная дегенерация (AMD) и диабетическая ретинопатия (DR). Васкулярная утечка также наблюдается в ходе злокачественной ГР. Когда гипертензивная ретинопатия переходит в экссудативную стадию, происходит повреждение гемато-сетчаточного барьера и увеличение васкулярной проницаемости [212, с. 15163; 214, с. 1475; 215, с. 39].

Интраокулярные инъекции антитела против VEGF были успешно использованы у двух пациентов с гипертонией и злокачественной гипертензивной ретинопатией, сопровождающейся отеком макулы и зрительного диска. Через месяц после инъекции острота зрения улучшилась, и поражения, характерные для экссудативной стадии, исчезли. Это не единственный отчет о возможной эффективности лечения антителами против VEGF при злокачественной ретинопатии. Еще три случая, два с использованием бевацизумаба и один с использованием ранибизумаба, также антитела против VEGF, подтвердили их эффективность. Решение о введении инъекции ранибизумаба было обусловлено отсутствием улучшения ретинального изображения в ходе злокачественной ГР, несмотря на обширный контроль артериального давления. Поэтому направленное воздействие на VEGF и

неоваскуляризацию, как потенциальный патомеханизм ГР, кажется разумным [217, с. 1140; 218, с. 70; 220, с. 73; 222, с. 13].

Рекомендации Европейского общества кардиологии (ESC) и Европейского общества гипертензии (ESH) по управлению артериальной гипертензией 2018 года рекомендуют проведение фундускопии у пациентов с гипертонией 2 или 3 степени по классификации КВБ (KWB) или у гипертонических пациентов с диабетом, у которых более вероятно наличие значительной ретинопатии. В то время как у пациентов на ранних стадиях заболевания признаки гипертонической ретинопатии имеют меньшую предсказательную ценность и ограничены вариабельностью между наблюдателями [224, с. 62; 225, с. 1540; 227, с. 2375].

Исследования показали, что фундускопия и офтальмологическое обследование при оценке артериальной гипертензии улучшают показания для системной терапии. Диагностика гипертонической ретинопатии действительно может помочь выбрать пациентов с гипертонией, нуждающихся в более агрессивном лечении. Рекомендовано использовать дополнительный критерий оценки риска, который может помочь врачам-терапевтам лучше направлять свое лечение. При наличии гипертонии граничного характера или несогласованных показателей гипертонии, оценка глазного врача и классификация гипертензии могут быть полезными. Это может помочь врачу-терапевту определить, следует ли начинать дополнительную антигипертензивную терапию или достаточно более строгой коррекции образа жизни [229, с. 474; 234, с. 2470; 235, с. 1137].

Для гипертонических пациентов с КВБ 1 или 2 степени рекомендуется рассмотреть направление к офтальмологу в случае наличия диабета или симптомов зрения. При наличии умеренных признаков ретинопатии офтальмологи могут направить пациентов на

дополнительное кардиологическое обследование для улучшения стратификации риска цереброваскулярных нарушений, а также может потребоваться фармакологическое лечение. Наличие ретинопатии может быть показанием для более агрессивного вмешательства по отношению к сопутствующим факторам риска для сердечно-сосудистых заболеваний и сопутствующим заболеваниям, что имеет важное практическое значение для принятия решений о лечении и для тщательного наблюдения [145, с. 517; 148, с. 503].

Для всех пациентов с гипертонией 3 степени существуют веские показания для офтальмологического обследования с целью выявления и лечения сосудистых осложнений сетчатки. В случае злокачественной гипертонической ретинопатии пациенту необходимо немедленное лечение гипертонии. Были проведены исследования по интравитреальному введению антител против факторов роста сосудов при острой гипертонической ретинопатии, которые показали уменьшение макулярного отека и кровоизлияний в сетчатке. Кроме того, другое исследование показало быстрое восстановление злокачественной гипертонической ретинопатии у пациентов после введения бевацизумаба. Однако применение этих средств пока не получило широкого распространения или одобрения.

РЕЗЮМЕ

Сетчатка — это нейросенсорная ткань, которую могут затронуть повышенное артериальное давление. Системная гипертония остается значительной проблемой общественного здоровья с многочисленными мультисистемными последствиями. Глаз — единственный орган в человеческом организме, где изменения в кровеносных сосудах, вызванные системной гипертонией, могут быть изучены *in vivo*. Эти изменения имеют значительную связь с сердечнососудистыми,

цереброваскулярными и другими системными заболеваниями. Пациенты с атеросклеротическими изменениями и, одновременно, тяжелой гипертонической ретинопатией, находятся в повышенном риске развития коронарной болезни, периферической сосудистой болезни, инсульта и деменции. Офтальмолог должен быть знаком с симптомами и признаками гипертонической ретинопатии, так как они имеют короткосрочные и долгосрочные корреляции с клиническим состоянием пациента и смертностью. Специалисты по офтальмологии должны работать в согласовании с терапевтом-общей практики или, в случае злокачественной ретинопатии, с отделением неотложной помощи. Кроме того, скрининг на гипертоническую ретинопатию может различить пациентов, которым требуется более интенсивное лечение, и тех, которым это не требуется. Поскольку гипертоническая ретинопатия может быть связана с другими офтальмологическими заболеваниями и часто бывает бессимптомной, скрининг с помощью фундусоскопического исследования у пациентов с состояниями, такими как обструкции сетчаточных сосудов, сахарный диабет и ишемическая оптическая нейропатия, будет полезным^{145,146}. Актуальные классификации и диагностика гипертонической ретинопатии ограничены межнаблюдательной изменчивостью, поэтому исследователям следует разработать стандартизированную фотографическую классификацию признаков гипертонической ретинопатии, подобную классификации ETDRS для сахарного диабета. Новые технологии, такие как OCT, OCTA, AO и искусственный интеллект, могут быть использованы для разработки новой инструментальной классификации, которая могла бы стать объективным и количественным методом оценки этого важного заболевания. Они могут быть полезными для оценки субклинических изменений сетчаточной микроциркуляции, обусловленных гипертонией,

которые могут отражать вовлечение других важных органов. В литературе существует несколько статей о гипертонической ретинопатии, но важно подчеркнуть, насколько мало обзоров доступно, и отсутствие мета-анализа Cochrane. Настоящий обзор включает в себя большинство опубликованных статей до сих пор, включая исследования методом ОСТА, чтобы стимулировать появление новых ориентиров для стандартизации параметров и новых диагностических маркеров заболевания.

Этот обзор показал, что гипертоническая ретинопатия имеет сложную патогенез. Возможно, в ней участвуют несколько процессов повреждения, с вероятной важной ролью неоваскуляризации. Повреждение микрососудов может не проявляться при обычном ретинальном исследовании. Однако совместное использование адаптивной оптики (АО) с оптической когерентной томографией (ОСТ) начинает показывать, как и когда неоваскуляризация может быть объектом терапии при гипертонической ретинопатии.

ГЛАВА II

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

§ 2.1. Критерии отбора пациентов в исследование и клиническая характеристика пациентов.

При включении пациентов в исследование было получено добровольное информированное согласие больных.

Критериями включения больных в основную группу исследования являлись:

- наличие АГ согласно рекомендациям ВОЗ и Европейского общества кардиологов (ЕОК) (уровень систолического артериального давления ≥ 140 мм рт. ст. или диастолического артериального давления ≥ 90 мм рт. ст.);
- наличие признаков ГБ 2 и 3 стадии (согласно рекомендациям ВОЗ и Европейского общества кардиологов (ЕОК));
- наличие признаков изменений глазного дна по классификации Кейт-Вагенера-Баркера (1939 г.) (рис. 2.1);
- наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критериями исключения пациентов из исследования явились:

- острый ассоциированные осложнения ГБ (ОИМ, ОНМК);
- острая и хроническая почечная недостаточность;
- сахарный диабет и диабетическая ретинопатия;
- ВМД (выше 1 категории по AREDS);
- прочие заболевания сетчатки;
- глаукома;
- зрелая катаракта или другие патологии, приводящие к значительному снижению прозрачности оптических сред, что затрудняет проведение обследования глазного дна.

1 стадия. Патологический процесс распространяется только на сосуды внутренней оболочки глаза, изменения обратимы. Наблюдается нарушение соотношения диаметра вен и артерий за счет сужения последних. Определяются единичные артериовенозные перекресты, симптом Салюс I положительный.

2 стадия. Выявляются начальные признаки органического поражения сетчатки. Стенки ретинальных сосудов утолщены, световой рефлекс расширен. Из-за уплотнения сосудистой стенки артерии при офтальмоскопии напоминают медную или серебряную проволоку. На ограниченных участках видны зоны частичной или полной облитерации артериол.

3 стадия. К вышеописанным проявлениям присоединяются симптомы повреждения нервных волокон. Офтальмоскопическая картина позволяет визуализировать плазморрагии и геморрагии, которые распространяются на задние отделы стекловидного тела. Скопления липидов имеют вид желтоватых «твердых» экссудатов. Белковый транссудат «мягкий», сероватой окраски. В зоне ишемического инфаркта сетчатки образуются «ватообразные» очаги.

4 стадия. Изменения необратимы. Характерно выраженное прогрессирование склеротического поражения сосудов. Офтальмоскопически визуализируется отек диска зрительного нерва (ДЗН). Со стороны внутренней оболочки глазного яблока прослеживаются дегенеративные изменения. Риск развития макулярного отека и отслойки сетчатки чрезвычайно высок.

Рисунок 2.1. Классификация изменения глазного дна при ГБ по Кейт-Вагенеру-Баркеру.

На основании критериев отбора была сформирована основная группа исследуемых пациентов, которая составила 250 пациентов (500 глаз) с признаками гипертонической ангиоретинопатии 1-4 стадий. Данная выборка была рандомизирована впоследствии на 2 группы:

- основная группа 1 – 180 пациентов (360 глаз) с 1 и 2 стадией гипертонической ангиоретинопатии;
- основная группа 2 – 70 пациентов (140 глаз) с 3 и 4 стадиями гипертонической ангиоретинопатии.

Также для исследования были сформированы две контрольной группы:

- контрольная группа 1, она включала 54 пациентов (108 глаз) с ГБ 1 стадии (согласно рекомендациям ВОЗ и Европейского общества кардиологов (ЕОК)) без изменений на глазном дне по классификации Кейт-Вагенеру-Баркера.

- контрольная группа 2, она включала 40 пациентов (80 глаз), без признаков ГБ (согласно рекомендациям ВОЗ и Европейского общества кардиологов (ЕОК)) и без характерных изменений на глазном дне.

Распределение пациентов по гендерному и возрастному признакам представлено в таблица 2.1-2.2. Распределение пациентов по половому признаку показало, что среди пациентов с гипертонической ангиоретинопатией преобладали лица женского пола. В соответствии с этим гендерный состав в контрольных группах также был подобран так, чтобы все исследуемые группы были однородными и репрезентативными.

Таблица 2.1

Распределение пациентов по гендерному признаку в исследуемых группах.

Группа	Мужчины		Женщины		Всего	
	n	%	n	%	n	%
Основная группа 1	75	41,7%	105	58,3%	180	100%
Основная группа 2	30	42,8%	40	57,2%	70	100%
Контрольная группа 1	24	44,4%	30	55,6%	54	100%
Контрольная группа 2	16	40%	24	60%	40	100%

Стратификация по возрастному признаку осуществлялась согласно классификации ВОЗ (2013 г.), в соответствии с которой распределение возрастных категорий было следующим: 25-44 лет молодой, 44-60 лет средний, 60-75 лет пожилой, 75-90 лет старческий возраст. Данные таблицы 2.2 показали, что в основной группе 1 и 2 преобладали лица среднего и пожилого возраста. В контрольной группе 1 и 2 была более высокая доля

пациентов молодого и среднего возраста, что было обусловлено тем, что в данных группах были пациенты с ГБ 1 стадии или ее отсутствием.

Таблица 2.2

Распределение пациентов по возрасту в исследуемых группах.

Группа	25-44 лет		45-60 лет		61-74 лет		старше 75 лет		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Основная группа 1	8	4,4%	86	47,8%	70	38,9%	16	8,9%	180	100%
Основная группа 2	-	-	26	37,1%	38	54,2%	6	8,5%	70	100%
Контрольная группа 1	12	22,2%	38	70,3%	4	7,4%	-	-	54	100%
Контрольная группа 2	4	10%	32	80%	4	10%	-	-	40	100%

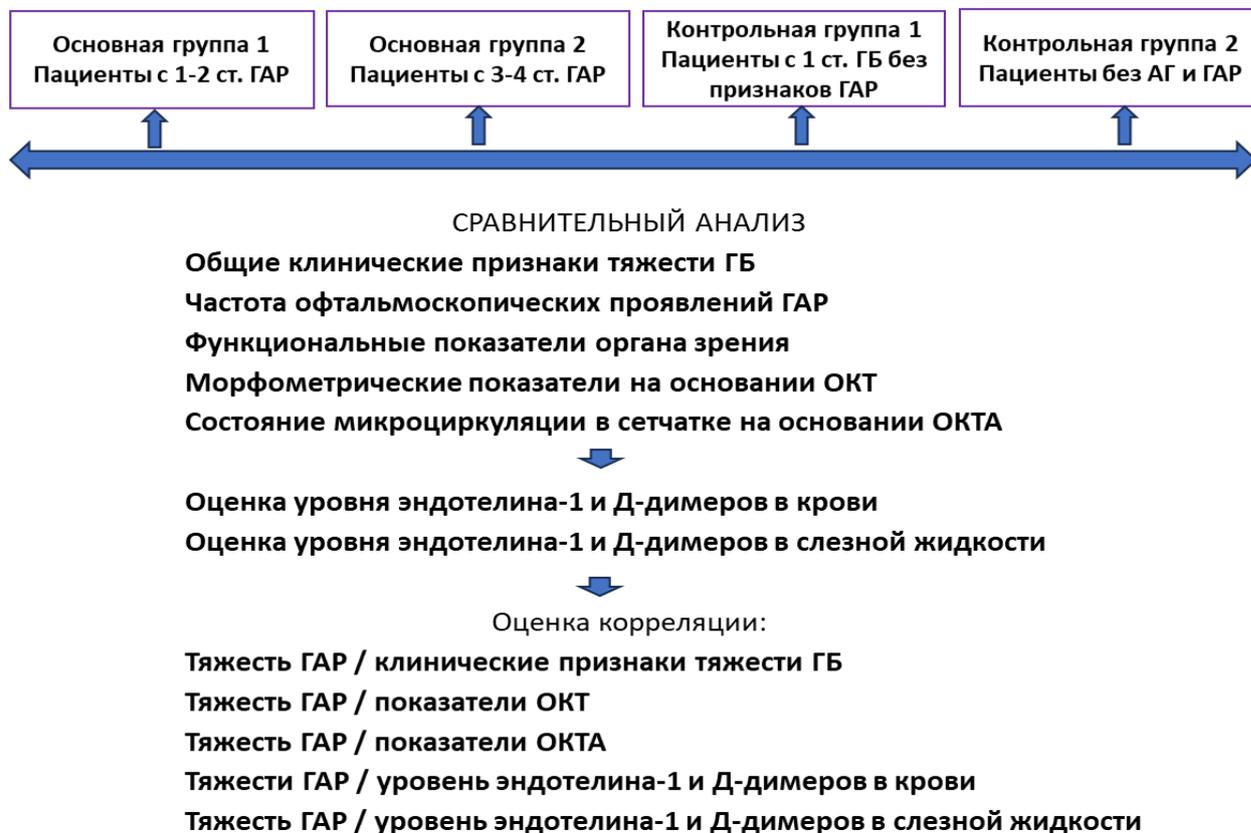
В целом, исследуемые группы были репрезентативными по гендерному и возрастному признакам.

§ 2.2. Дизайн исследования.

Схема дизайна исследования представлена на рисунке 2.2. Исследование включало этапы поперечного и продольного исследований. На этапе поперечного исследования проводился сравнительный анализ общих клинических признаков тяжести ГБ, частота офтальмоскопических проявлений ГАР, функциональных показателей органа зрения, морфометрических показателей на основании ОКТ, состояния микроциркуляции в сетчатке на основании ОКТА. Также этот этап включал сравнительный анализ показателей ЭТ-1 и Д-димеров в крови и слезной жидкости пациентов в качестве биомаркеров тяжести гипертонической

ангиоретинопатии. Третьим звеном исследования на поперечном этапе стала оценка корреляции тяжести ГАР с клиническими признаками тяжести ГБ, показателями ОКТ, показателями ОКТА, уровнем эндотелина-1 и Д-димеров в крови и слезной жидкости.

Поперечное исследование



Также этап поперечного исследования включал анализ общей гипотензивной терапии и рандомизацию в зависимости от группы гипотензивных средств на 3 группы. В дальнейшем в этих группах проводился сравнительный анализ стадирования ГАР, функциональных показателей органа зрения, морфометрических показателей на основании ОКТ, состояния микроциркуляции в сетчатке на основании ОКТА, оценку уровня эндотелина-1 и Д-димеров в крови, а также оценку уровня эндотелина-1 и Д-димеров в слезной жидкости.

Этап продольного исследования включал анализ 2-летней динамики патологического процесса у пациентов в основных группа 1 и 2, а также контрольной группе 1, каждая из которых была разделена на 2 подгруппы (основную и контрольную) для оценки эффективности предложенных схем специфического лечения ГАР. Схемы лечения подробно описаны в главе 5. Также на этом этапе исследования проводился сравнительный анализ эффективности традиционной ПРЛК с использованием зеленого лазера и СМЛВ с использованием желтого лазера в качестве дополнительного метода лечения при ГАР 3-4 стадий с развитием МО, отека ДЗН и неоваскуляризации.

§ 2.3. Методы исследования больных.

2.3.1. Общие и специальные офтальмологические методы исследования.

Офтальмологические обследование пациентов проводилось в отделении офтальмологии клиники СамМГУ, а также на базах кафедры офтальмологии.

Визометрия проводилась с использованием проектора знаков ОАР 311 (Carl Zeiss, Германия) в сочетании с очковым набором для коррекции

зрения, с учетом показателя максимально корригированной остроты зрения (МКОЗ).

Биомикроскопия переднего отдела осуществлялась с помощью щелевой лампы AIA-12 2S («Appasamy Associates», Индия).

Тонометрия проводилась с использованием тонометра Маклакова массой 10 г согласно стандартной методике.

Непрямая офтальмоскопия выполнялась с использованием 3-зеркальной линзы Гольдмана OG3MA (Ocular Instruments Inc., США) и бесконтактной линзы +60D (Ocular Instruments Inc., США).

Фоторегистрация глазного дна осуществлялась на немидриатической фундус-камере NM-1000 (Nidek, Германия).

Оптическая когерентная томография (ОКТ) и ангиография с использованием ОКТ (ангио-ОКТ) проводились на томографе Heidelberg Engineering OCT Spectralis (Германия) в клинике "Чорикул Шайматов Гавхари" под руководством офтальмолога Орипова О.У.

В последние годы в офтальмологии широко используются методы оценки гемодинамики глазного яблока, включая ангио-ОКТ. Этот метод, основанный на вычислении изменений амплитуды отраженных от тканей оптических лучей, является высокоинформативным, доступным и неинвазивным. Он позволяет оценивать перфузию диска зрительного нерва, сетчатки и хориоидеи. Ангио-ОКТ дает возможность оценить плотность сосудов и скорость кровотока с помощью индекса кровотока. Этот метод позволяет детально изучать гемодинамику для раннего обнаружения сосудистых нарушений органа зрения при артериальной гипертензии без использования красителя.

При сканировании на скорости 100 000 сканов в секунду были получены ОКТА-граммы размером 3×3, 4,5×4,5, 6×6 и 7,5×7,5 мм с разрешением 304×304 пикселя. Произведена автоматическая сегментация

сканов сетчатки на поверхностные, глубокие слои внутренней сетчатки, наружную сетчатку и хориокапиллярный слой.

2.3.2. Общие клинические методы исследования.

Исследование антропологических данных проводилось с целью выявления факторов риска. Так, с целью выявления фактора риска, таких как ожирение, определяли индекс массы тела (ИМТ) (соотношение массы к росту больного) по формуле в зависимости от пола пациентов: $\text{ИМТ} = \frac{\text{масса (в кг)}}{\text{рост (м}^2\text{)}}$. У всех пациентов исследовали АД для идентификации патологических сдвигов. Для изучения АД и пульса регистрировали средние значения после трехкратного измерения с перерывом в 10 минут.

Консультации кардиолога, терапевта, невролога и ангиохирурга проводились всем больным, включенным в данное исследование, для установления диагноза ГБ и выявления осложнений.

Оценка степени сосудистой энцефалопатии проводилась на основании соответствующих рекомендаций ВОЗ и Всемирного общества неврологов (по данным клинических признаков, КТ или МРТ головного мозга с подтверждением невролога).

2.3.3. Общие лабораторные методы исследования.

Лабораторные исследования проводились в клинике «Амирбек Шифо» на высокочувствительных современных приборах. У всех пациентов в ходе клинического обследования проводились анализы биохимических показателей крови и коагулограммы, которые учитывались при оценке тяжести АГ. Для выявления состояния почечно-печеночной системы всем больным проводили биохимические исследования крови с выявлением показателей креатинина,

креатинкиназы, гаммаглутаминтрансферазы, мочевины, мочевой кислоты, лактатдегидрогеназы, ферментов печени АЛТ, АСТ и билирубина. При повышенных показателях больные консультировались нефрологами или гепатологами. В качестве предикторов прогрессирования гипертонического процесса изучали развернутый анализ коагулограммы.

2.3.4. Специальные методы лабораторного исследования.

Показатели маркеров эндотелиальной дисфункции: эндотелина-1 (ЭТ-1) и Д-димеров исследовали в сыворотке крови и слезной жидкости с помощью хемилюминесцентного иммуноанализа на автоматическом электрохемилюминесцентном иммуноанализаторе Cobas e 411 (Roche Diagnostics, Швейцария). Данное исследование проводилось в клинике «Амирбек Шифо», врачом-лаборантом высшей категории Эргашевой М.К. Для изучения нормативных параметров вышеизложенных маркеров эндотелиальной дисфункции исследовали слезную жидкость и сыворотку крови у 15 практически здоровых лиц контрольной группы. Содержание маркеров эндотелиальной дисфункции изучали также у 15 больных из каждой исследуемой группы, отбор осуществлялся рандомно.

У всех пациентов проводился забор слезной жидкости в количестве от 50 до 100 мкл без предварительной анестезии в утреннее время. При этом исключались любые гигиенические процедуры и использование глазных капель. Процедура забора слезы выполнялась в процедурном кабинете при комнатной температуре (22—23° С), пациенты находились в положении сидя с частично наклоненной головой. Слезу брали из нижнего конъюнктивального свода глаз при помощи специальной микропипетки Finnpiquette Digital (Labsystems, Finland), после чего

переносили исследуемый материал в микропробирки Eppendorf для немедленного анализа.

Забор крови для исследований проводился в период с 7 до 10 часов утра по стандартной методике строго натощак. Исследование крови проводилось на бедной тромбоцитами плазме. Для забора крови использовались пробирки BD-Vacutainer с цитратом натрия (3,2%) объемом 4,5 мл.

Определение показателей коагулограммы проводилось с использованием следующих тест-систем: для Д-димеров - «Тех-О-димер-тест» (Технология- Стандарт, Россия), для эндотелина-1 использовался иммуноферментный набор Biomedica ENDOTELIN.

§ 2.4. Характеристика методов лечения у пациентов.

2.4.1. Консервативное лечение ГБ у пациентов.

В зависимости от состояния органов–мишеней пациентам проводилась консервативная терапия для коррекции АГ и ассоциированных клинических состояний с учетом рекомендаций ЕОК. При повышенных показателях уровня ХС-ЛПНП и ЛПОНП, а также нарушениях соотношений ЛПВП и ЛПОНП, согласно рекомендациям ЕОК на фоне базового стандартного лечения использовали гиполипидемические препараты. У пациентов с поражением органов – мишеней, по показаниям терапевтов и кардиологов, применяли антиагреганты, антикоагулянты, ангиопротекторы, а также антиишемические препараты. Способы применения и дозировки вышеизложенных препаратов, пациентам назначали кардиологи, терапевты, а также неврологи согласно рекомендациям ВОЗ и ЕОК.

2.4.2. Лечение ГАР у пациентов.

На этапе оценки эффективности предложенных схем консервативной терапии у пациентов в каждой исследуемой группе проводилось разделение на 2 однородные подгруппы, в одной из которых пациентам, помимо стандартной гипотензивной терапии, назначалось специальная консервативное лечение по предложенной схеме. Подробное описание содержания консервативного лечения при каждой стадии ГАР приведено в главе 5 с патогенетическим обоснованием выбора каждого препарата.

Длительность динамического наблюдения за пациентами составила 2 года. За первую точку наблюдения были взяты данные первичного офтальмологического обследования, а также результаты оценки уровня эндотелина-1 в слезной жидкости у 15 пациентов в каждой подгруппе. Повторное обследование было проведено через 2 года, в ходе которого также было проведено повторное исследование уровня эндотелина-1 в слезной жидкости у 15 пациентов в каждой подгруппе.

Специальные методы лечения при гипертонической ангиоретинопатии осуществлялись у пациентов с 3 и 4 стадиями патологического процесса и включали применение методов лазерной коагуляции сетчатки с использованием лазеров зеленого и желтого спектра.

Показаниями к применению интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза и лазерному лечению являлось подтвержденный факт развития неоваскуляризации, который был ассоциирован с макулярным отеком (МО), распространением патологического процесса на центральную область сетчатки с образованием ватообразных очагов в

парамакулярной области и макуле, а также выраженный отек ДЗН с высоким риском развития МО.

Наличие неоваскуляризации в случае необходимости подтверждалось путем проведения флуоресцентной ангиографии (ФАГ).

Методика проведения лазерной коагуляции сетчатки. Для лазерной коагуляции сетчатки (ЛКС) использовали аппарат Nidek GYS-1000 (Япония) в сочетании с щелевой лампой NIDEK SL-1800 type (Япония). Диаметр коагулятов колебался от 50 мкм до 100 мкм, с расстоянием в два диаметра между ними. Длительность импульса составляла от 0,1 с до 0,2 с, а число ожогов находилось в диапазоне от 100 до 400. Объем панретинальной лазерной коагуляции сетчатки (ПРЛК) составил 2000 коагулятов, выполненных в 3 сеанса. Диаметр пятна составлял 500 мкм, а экспозиция колебалась от 0,15 с до 0,2 с. На каждом сеансе наносилось от 400 до 500 лазерных коагулятов от центра к периферии.

§ 2.5. Метод статистической обработки данных.

Для статистической обработки был использован стандартный пакет программ Microsoft office 2019. Для сравнения двух независимых выборок с нормальным распределением показателей использовался критерий Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Для изучения корреляционных взаимосвязей применялся анализ Пирсона (коэффициент корреляции r) при предположении, что признаки также имеют нормальное распределение. Если коэффициент корреляции (r) был положительным " $r+$ " - это указывало на прямую связь, а если отрицательным " $r-$ " - на обратную (отрицательную) связь. Степень

тесноты связи оценивалась следующим образом: $r \geq 0,60$ - сильная связь, $0,40 < r < 0,60$ - средняя связь, $0,20 < r < 0,40$ - слабая связь. Коэффициент корреляции считался значимым при значении $p < 0,05$.

ГЛАВА III

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ, МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ, ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОРГАНА ЗРЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ.

§ 3.1. Общие клинические показатели гипертонической болезни у пациентов в исследуемых группах.

Анализ распространенности различных степеней АГ у пациентов в исследуемых группах показал, что относительно более высокая доля пациентов с АГ 3 степени отмечалась в основной группе 2 у пациентов с 3-4 стадиями гипертонической ангиоретинопатии, в то время как в основной группе 1 доля пациентов с 3 ст АГ составила вдвое меньше. В обеих основных группах большая часть пациентов страдали АГ 2 ст.

Таблица 3.1

Распределение пациентов в исследуемых группах по степени АГ.

Степень АГ	Основная группа 1 (n=180)		Основная группа 2 (n=70)		Контрольная группа 1 (n=54)	
	n	%	n	%	n	%
1 ст.	64	35,6%	4	5,7%	32	59,2%
2 ст.	90	50%	34	48,5%	22	40,7%
3 ст.	26	14,4%	32	45,7%	-	-

За основу при стратификации учитывались максимальные значения АД, отмеченные в анамнезе пациентов до начала медикаментозной коррекции при обращении в стационар.

В таблице 3.2 приведены результаты оценки распространенности основных факторов риска развития и прогрессирования ГБ у пациентов в исследуемых группах. Данные показывают, что наиболее высокие показатели

распространенности основных факторов риска были установлены в основной группе 2 у пациентов с 3-4 стадиями патологического процесса на глазном дне. При этом обращает на себя внимание, что в среднем распространенность основных факторов риска выше 80% в группе.

Таблица 3.2

Распространенность основных факторов риска развития и прогрессирования ГБ у пациентов в исследуемых группах.

Фактор риска	Основная группа 1 (n=180)		Основная группа 2 (n=70)		Контрольная группа 1 (n=54)	
	n	%	n	%	n	%
Курение	136	75,6%	60	85,7%	30	55,6%
Дислипидемия	128	71,1%	55	78,6%	32	59,3%
Повышенный уровень мочевой кислоты	92	51,1%	43	61,4%	20	37%
Ожирение	116	64,4%	57	81,4%	28	51,9%
ЧСС более 80 уд/мин в покое	80	44,4%	55	78,6%	22	40,7%
Малоподвижный образ жизни	132	73,3%	58	82,9%	32	59,3%
Психологические и социально-экономические факторы	152	84,4%	60	85,7%	36	66,7%

Дислипидемия включает изменение следующих показателей ОХС >4,9 ммоль/л и/или ЛПНП >3,0 ммоль/л и/или ЛПВП у мужчин - <1,0 ммоль/л (40 мг/дл), у женщин — <1,2 ммоль/л (46 мг/дл) и/или триглицериды >1,7 ммоль/л. Мочевая кислота (≥360 мкмоль/л у женщин, ≥420 мкмоль/л у мужчин). Ожирение (при ИМТ ≥ 30 кг/м²). Психологические и

социально-экономические факторы – это факторы, которые предрасполагают к развитию стойкого и хронического стресса у пациента.

Результаты оценки распространенности основных форм бессимптомного поражения органов-мишеней при ГБ у пациентов в исследуемых группах представлены в таблице 3.3. Результаты показывают, что для 3-4 стадий гипертонической ангиоретинопатии характерна более высокая доля поражений органов мишеней в сравнении с более ранними стадиями патологического процесса. В связи с выше изложенным, можно констатировать, что поражение глазного дна коррелирует с поражениями других органов-мишеней.

Таблица 3.3

Распространенность основных форм бессимптомного поражения органов-мишеней при ГБ у пациентов в исследуемых группах.

Формы поражений органов мишеней	Основная группа 1 (n=180)		Основная группа 2 (n=70)		Контрольная группа 1 (n=54)	
	n	%	n	%	n	%
Артериальная жесткость (пульсовое давление ≥ 60 мм рт ст)	150	83,3%	60	85,7%	-	-
ЭКГ или ЭхоКГ признаки ГЛЖ	140	77,8%	70	100%	-	-
Альбуминурия 3,4-34 мг/ммоль	96	53,3%	50	71,4%	-	-



Рисунок 3.1. Распространенность стадий ГБ в основной группе 1 и 2.

Как видно из графиков 3.1, распространенность стадий ГБ в исследуемых основных группах 1 и 2 характеризовалась тем, что стадии гипертонической ангиоретинопатии имели корреляцию со стадиями основного патологического процесса при ГБ, о чем свидетельствовала тенденция к более частой встречаемости 3-4 стадий гипертонической ангиоретинопатии у пациентов с 3 стадией ГБ.

Таким образом, результаты исследования показали существование синергической связи между тяжестью поражений глазного дна при ГБ, основными факторами риска и поражением органов-мишеней, что свидетельствует о том, что тяжесть гипертонической ангиоретинопатии может являться индикатором или предиктором развития тяжелых ассоциированных осложнений при ГБ. Данная связь может быть использована и в обратном направлении для прогнозирования развития более тяжелых форм поражения глазного дна при ГБ в случаях более

выраженного поражения органов-мишеней или наличии основных факторов риска.

§ 3.2. Клинико-функциональные показатели органа зрения у пациентов в исследуемых группах.

Результаты анализа наиболее часто встречающихся офтальмологических субъективных жалоб пациентов представлены на графике 3.2. Большинство пациентов основной группы 2 (61,4%) предъявляли жалобы на стойкое снижение остроты зрения. Данный показатель оказался вдвое выше, чем в основной группе 1. При этом пациенты основной группы 1 с 1-2 ст. патологического процесса значительно чаще (48,9%) жаловались на преходящее нарушение зрения при повышении АД. Данный симптом описывался иногда пациентами в виде временного затуманивания зрения или трудности при фокусировке зрения, длительность до 15 мин. Следует отметить, что преходящее нарушение зрения при повышении АД также часто отмечали пациенты без проявлений гипертонической ангиоретинопатии на глазном дне (46,3%).

Жалобы на появление темных пятен или «мушек» перед глазами также отмечали чаще всего в основной группе 2 – 74% пациентов. неспецифический симптом в виде болей в области глазных яблок также являлось относительно частой жалобой среди пациентов и встречалась в среднем у 40% пациентов. Наиболее часто нарушение зрения становилось поводом обращаться непосредственно к офтальмологу у пациентов основной группы 2.



Рисунок 3.2. Распространенность основных офтальмологических жалоб у пациентов в исследуемых группах.

В ходе исследования у пациентов в исследуемых группах проводилась оценка показателя максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ) для того, чтобы нивелировать факторы, снижающие остроту зрения, связанные с аномалиями рефракции и начальными проявлениями катаракты. При этом с помощью стандартных методик проводилась оценка МКОЗ как для дали, так и для близи. Результаты представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.4

Показатели МКОЗ у пациентов в исследуемых группах (n-число глаз).

Показатель	Основная группа 1 (n=360)	Основная группа 2 (n=140)	Контрольная группа 1 (n=108)
	M±m	M±m	M±m
МКОЗ, вдали	0,76±0,12	0,54±0,23	0,85±0,11
МКОЗ, вблизи	0,79±0,09	0,71±0,14	0,88±0,09

*- достоверно по отношению к показателям контрольной группы 1 при $p < 0,05$;

^- достоверно по отношению к показателям основной группы 2 при $p < 0,05$;

Оценка средних показателей МКОЗ вдали и вблизи в исследуемых группах показала закономерные значения соответственно стадиями гипертонической ангиоретинопатии. При этом между средними показателями в исследуемых группах не было выявлено статистически значимых различий в связи с тем, что в большей степени в основной группе 2 у пациентов показатели остроты зрения варьировали в достаточно широких пределах в зависимости от локализации патологического процесса на сетчатке и наличия застойного процесса ДЗН.

По данным биомикроскопии у всех пациентов в 3 исследуемых группах не было выявлено значимых изменений переднего отрезка глаза за исключением частичного помутнения хрусталика, степень которой соответствовала возрасту пациентов и не приводила к значительному снижению зрительных функций и не препятствовала офтальмоскопии глазного дна.

Уровень внутриглазного давления оценивался у пациентов по данным пневмотонометрии. В случаях неоднозначных результатов пациентам дополнительно проводилась тонометрия по Маклаков или аппланационная тонометрия по Гольдману с обязательным учетом показателя центральной толщины роговицы. На момент осмотра показатели ВГД в обследуемых группах были в пределах нормальных значений.

Для оценки изменений глазного дна, выявленных при проведении офтальмоскопии у пациентов с ГАР, применялась классификация Кейт-Вагенера-Баркера. Встречаемость симптомов представлена в таблице 3.5.

Таблица 3.5

**Распространенность основных офтальмоскопических симптомов у
пациентов в исследуемых группах (n-число глаз).**

Формы поражений органов мишеней	Основная группа 1 (n=360)		Основная группа 2 (n=140)		Контрольная группа 1 (n=108)	
	n	%	n	%	n	%
Нарушение соотношения диаметра вен и артерий	360	100%	140	100%	-	-
Артериовенозные перекресты (с-м Салюса-Гунна 1-3 степени)	350	97,2%	140	100%	-	-
Утолщение стенок сосудов	272	75,6%	136	97,1%	-	-
Расширение светового рефлекса	260	72,2%	120	85,7%	-	-
С-м «медной» или «серебряной проволоки»	204	56,7%	130	92,9%	-	-
Зоны частичной или полной облитерации артериол	248	68,9%	115	82,1%	-	-
Геморрагии	-	-	134	95,7%	-	-
Твердые экссудаты	-	-	128	91,4%	-	-
Ватообразные очаги	-	-	118	84,3%	-	-
Отек ДЗН	-	-	65	46,4%	-	-

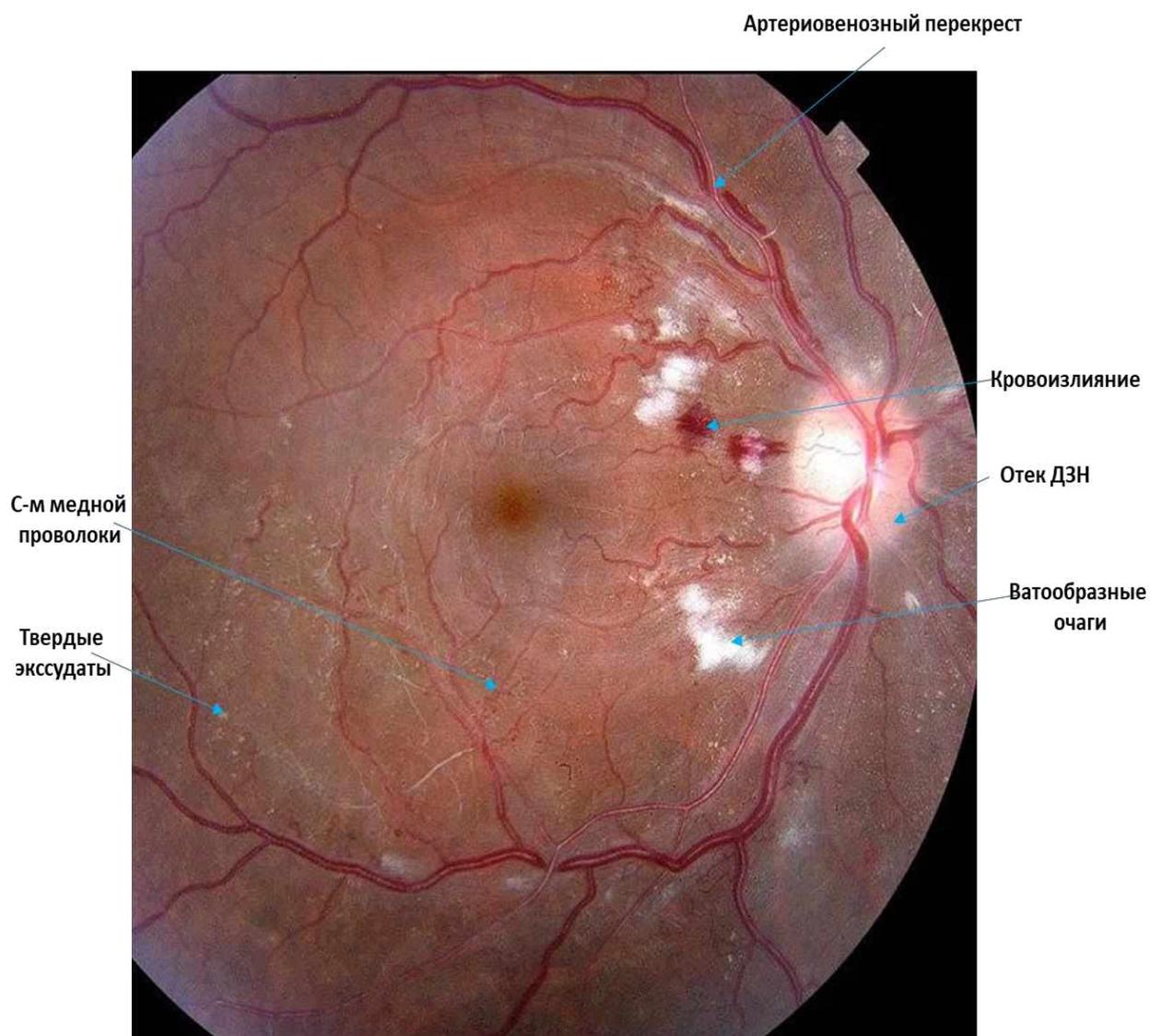


Рисунок 3.3. Офтальмоскопические симптомы ГАР (J. Erik Kulenkamp).

У пациентов основной группы 1 с 1-2 стадиями ГАР было установлено наличие симптома нарушения соотношения диаметра вен и артерий в 100% случаев. Почти с такой же частотой у пациентов отмечалось наличие артериовенозных перекрестов или симптомов Салюса-Гунна 1-3 степени – 97,2%. При этом анализ показал, что превалировал у пациентов симптом Салюса-Гунна 2 степени. Указанные выше признаки являлись характерными для 1 стадии ГАР по классификации. Данная стадия была выявлена на 44 глазах (24,4%) у пациентов из основной группы 1. На оставшихся 136 глазах (75,6%) выявлялись признаки ГАР 2 стадии. Среди них превалировали: утолщение стенок сосудов (75,6%), расширение

светового рефлекса (72,2%), симптом «медной» или «серебряной проволоки» (56,7%) и наличие зон частичной или полной облитерации артериол (68,9%) (рис. 3.3). Следует также отметить, что у пациентов основной группы 1 изменения глазного дна в 100% случаев носили билатеральный характер, то есть развивались одновременно на обоих глазах, что свидетельствует о том, что признаки ангиопатии при АГ развиваются, как правило, на обоих глазах.

Офтальмоскопическая картина, характерная для 3 и 4 стадий ГАР имела место на глазах пациентов основной группы 2. Результаты показали, что значительно чаще в этой группе патологический процесс в виде непосредственно ретинопатии развивался унилатерально, то есть на одном глазу с наличием признаков ангиопатии или ГАР 1-2 стадии на противоположном глазу. При наличии всех выше указанных симптомов 1 и 2 стадии ГАР на глазах у пациентов основной группы 2 отмечались признаки в виде геморрагии в 95,7% случаев, твердых экссудатов – в 91,4% случаев, ватообразных очагов – в 84,3% случаев и отека ДНЗ – в 46,4% случаев. В целом, на основании результатов офтальмоскопии наличие 4 стадии ГАР по классификации было установлено на 30 глазах в основной группе 2 на основании подтверждения наличия нейроретинопатии в виде отека ДЗН. Для подтверждения наличия макулярного отека у пациентов в дальнейшем производилась ОКТ.

Ниже представлены фотографии глазного дна глаз с различными стадиями ГАР в виде примеров из практики.



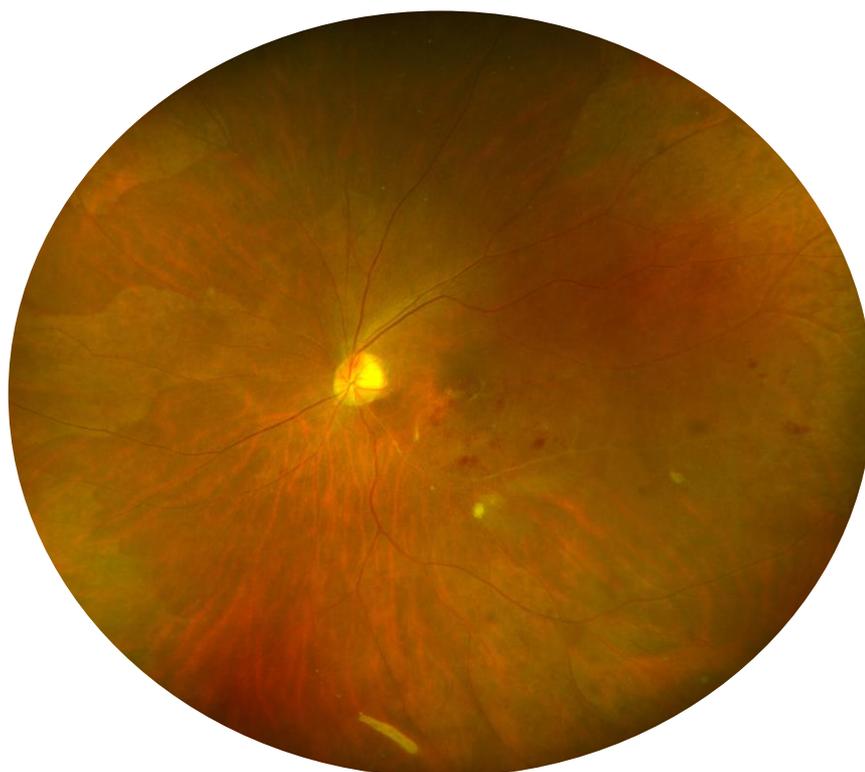
Пациент К-в, 53 года, ГБ 3 ст. АГ 1 ст. Риск IV. ГАР 1 стадия по Кейт-Вагнеру-Баркеру. (выраженное сужение артериол, изменение нормального взаимоотношения калибра сосудов).



Пациент В-в, 56 лет, ГБ 3 ст. АГ 2 ст. Риск IV. ГАР 2 стадии по Кейт-Вагнеру-Баркеру. (выраженное сужение артериол, наличие зон облитерации артериол, артериовенозный перекрест, с-м «медной проволоки»).



Пациентка Р-ва, 64 года, ГБ 3 ст. АГ 3 ст. Риск IV. ГАР 3 стадии по Кейт-Вагенеру-Баркеру. (выраженное сужение артериол, наличие зон облитерации артериол, артериовенозный перекрест, с-м «медной проволоки», твердые экссудаты, единичные кровоизлияния).



Пациент З-в, 68 лет, ГБ 3 ст. АГ 3 ст. Риск IV. ГАР 4 стадии по Кейт-Вагенеру-Баркеру. (выраженные зон облитерации артериол и склероза сосудов,

твердые экссудаты, единичные кровоизлияния, дегенеративные изменения сетчатки, высокая вероятность наличия макулярного отека или серозной отслойки нейроэпителия).

§ 3.3. Результаты оценки показателей ОКТ и ОКТА в исследуемых группах.

3.3.1. Результаты оценки качественных показателей ОКТ у пациентов.

При анализе качественных показателей ОКТ в большинстве случаев были выявлены очаговые изменения, соответствующие обнаруженным ранее при проведении офтальмоскопии. Гиперрефлективные очаги в наружных слоях сетчатки по данным ОКТ соответствовали чаще всего очагам отложения твердых экссудатов по данным офтальмоскопии, участки утолщения слоя нервных волокон – локализации «вагообразных» очагов. Они обнаруживались в 25,6% в основной группе 1, в 54,8% в основной группе 2 и 10,2% в контрольной группе 1. У пациентов основной группы 1 и 2 при проведении ОКТ обнаружены участки дезорганизации внутренних слоев сетчатки по типу DRILL. В основной группе 1 они отмечались в 7,8% глаз, а в основной группе 2 – 21,4% глаз.

Помимо этого, на ОКТ снимках обнаружены участки атрофии внутренних слоев сетчатки (в 11,7% глаз в основной группе 1, в 25% глаз в основной группе 2 и в 5,6% глаз в контрольной группе 1), а также очаговое истончение внутреннего ядерного слоя (ВНЯС) – в 45,6%, 85,7% и 1,9% глазах соответственно. Участки истончения ВНЯС, гиперрефлективные очаги и участки утолщения слоя нервных волокон значительно чаще встречались в группе пациентов с 3-4 стадиями ГАР. Участки утолщения слоя нервных волокон встречались в 5% в основной группе 1, в 25,7% в основной группе 2 и 2,8% - в контрольной группе 1.

Таблица 3.6

Распространенность качественных ОКТ-признаков у пациентов в исследуемых группах (n-число глаз).

Формы поражений органов мишеней	Основная группа 1 (n=360)		Основная группа 2 (n=140)		Контрольная группа 1 (n=108)	
	n	%	n	%	n	%
Гиперрефлективные очаги в наружных слоях сетчатки	92	25,6%	75	54,8%	11	10,2%
Участки атрофии внутренних слоев сетчатки	42	11,7%	35	25%	6	5,6%
Участки утолщения слоя нервных волокон	18	5%	36	25,7%	3	2,8%
Участки дезорганизации внутренних слоев сетчатки по типу DRILL	28	7,8%	30	21,4%	3	2,8%
Очаговое истончение ВНЯС сетчатки с элевацией наружных слоев сетчатки	164	45,6%	120	85,7%	2	1,9%

Субретинальная жидкость (очаги серозной отслойки НЭ)	-	-	14	10%	-	-
Диффузный отек сетчатки	-	-	6	4,3%	-	-
Отек макулы	-	-	26	18,6%	-	-
Отек ДЗН	-	-	73	52,1%	-	-

Наличие субретинальной жидкости с очагами серозной отслойки нероэпителителя (НЭ) определялись на 10% глазах основной группы 2. Диффузный отек сетчатки определялся в 4,3% случаев. Отек макулы определялся в 18,6% случаев. Признаки отека ДЗН установлены по данным ОКТ в 52,1% случаев.

3.3.2. Результаты оценки количественных показателей ОКТ.

В таблице 3.7 представлены результаты оценки количественных показателей ОКТ в исследуемых группах. При анализе количественных показателей проводился сравнительный анализ с учетом контрольной группы 2 с пациентами без АГ. По результатам исследования было показано, что в основной группе 1 на глазах с 1-2 ст. ГАР были определены более низкие показатели толщины хориоидеи в сравнении с показателями глаз с 3-4 стадиями ГАР, в которой средние показатели были наиболее высокими. При этом статистически достоверные различия в исследуемых группах были выявлены также при сравнении двух контрольных групп ($p < 0,05$). Это свидетельствовало о том, что показатель ЦТХ изменялся на глазах у пациентов с начальной стадией ГБ, когда нет значительных симптомов поражения органов-мишеней, в том числе офтальмоскопических симптомов ГАР.

Таблица 3.7

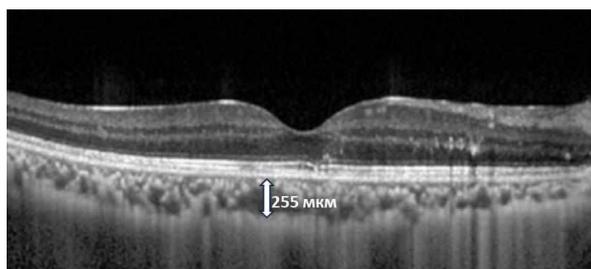
Результаты сравнительного анализа количественных ОКТ-признаков в исследуемых группах (n-число глаз).

Показатели	Основная группа 1 (n=360)		Основная группа 2 (n=140)		Контрольная группа 1 (n=108)		Контрольная группа 2 (n=80)	
	М	m	М	m	М	m	М	m
ЦТС, мкм	244,4	31,2	355,6	86,6	230,5	10,4	226,6	6,4
ЦТХ, мкм	265,5 [^]	26,2	301,2* [^]	30,4	246,3 [^]	12,2	225,5	8,2
pRNFL, мкм	94,3	9,3	89,6	13,3	97,3	8,2	98,1	7,8
GC-IPL, мкм	80,1	5,2	74,5*	5,5	84,5	3,4	85,2	3,4

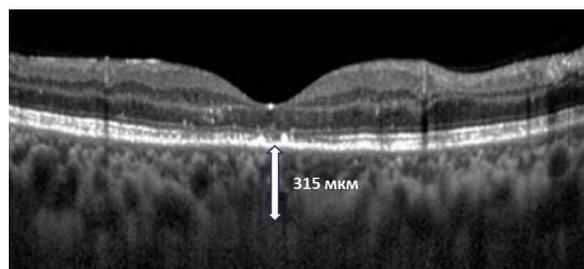
ЦТС – центральная толщина сетчатки; ЦТХ – Центральная толщина хориоидеи; pRNFL – толщина слоя нервных волокон сетчатки в перипапиллярной зоне; GC-IPL – толщина комплекса ганглиозные клетки сетчатки+внутренний плексиморфный слой.

*- достоверно по отношению к показателям контрольной группы 1 при $p < 0,05$;

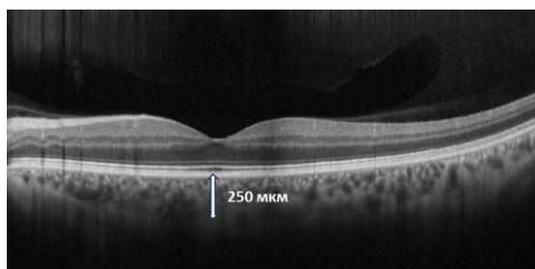
[^]- достоверно по отношению к показателям контрольной группы 2 при $p < 0,05$.



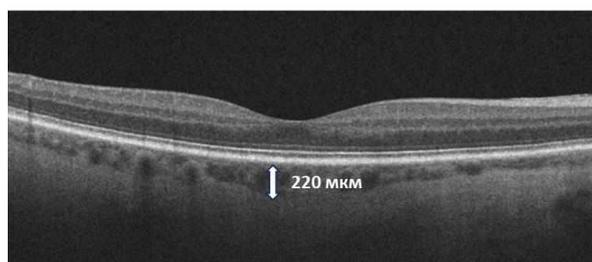
2 стадия ГАР



4 стадия ГАР



Глаз пациента с ГБ 1 ст. без признаков ГАР



Глаз пациента без АГ и ГБ.

Рисунок 3. Примеры центральной толщины хориоидеи на глазах пациентов с различными стадиями ГАР, у пациентов с ГБ и у лиц без АГ.

На рисунке 3.4 представлен сравнительный анализ количественных показателей в виде графика, из которого видно, что между исследуемыми группами имелись некоторые различия в показателях толщины pRNFL и GC-IPL, хотя статистической достоверности между ними выявлено не было. В обоих случаях имеется тенденция к снижению толщины слоя ганглиозных клеток сетчатки и их аксонов в слое нервных волокон с повышением стадии ГАР, что свидетельствует о развитии нейродегенеративного процесса на фоне АГ.



Рисунок 3.4. Сравнительный анализ количественных показателей ОКТ у пациентов в исследуемых группах.

С целью более глубокого изучения повреждения слоя ганглиозных клеток в области макулы, которые по данным литературы наиболее уязвимы при развитии васкулопатии сетчатки, проводился анализ толщины комплекса GC-IPL по зонам макулярной области (рис. 3.5).

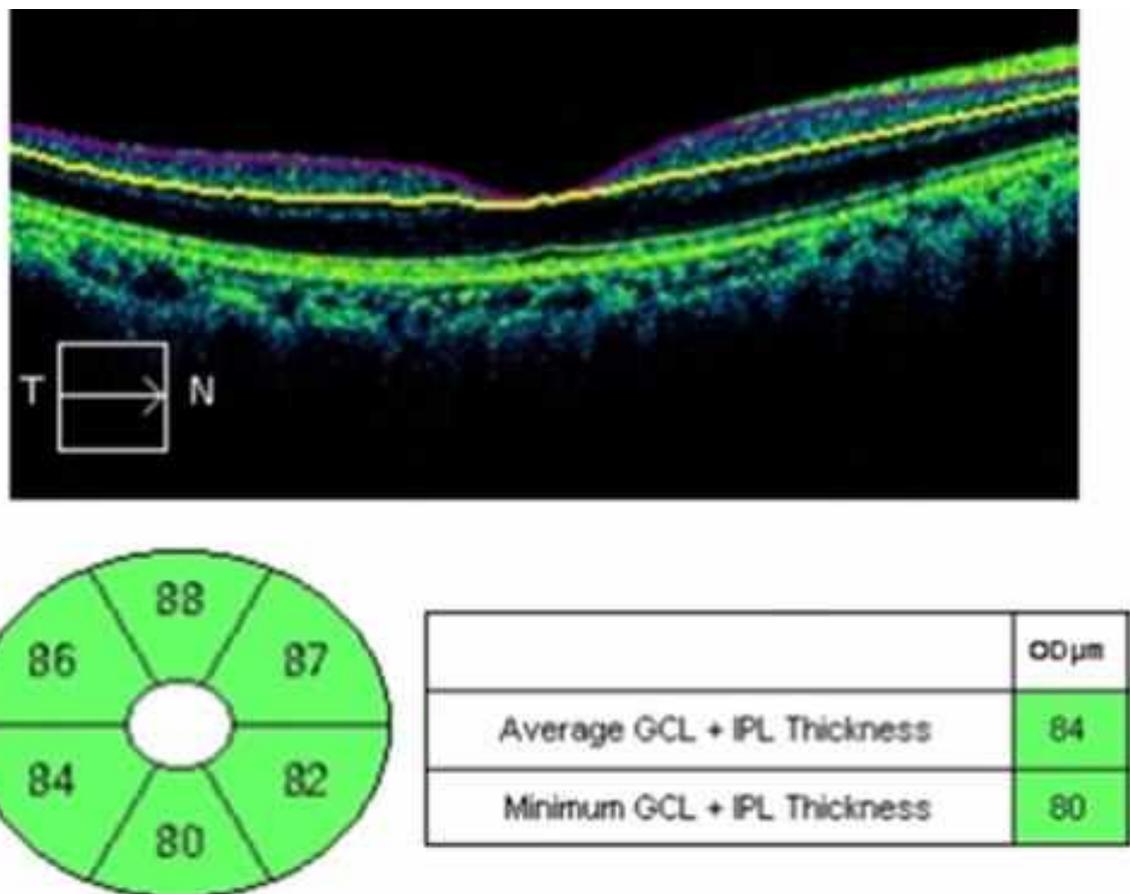


Рисунок 3.5. Снимок ОКТ в режиме оценки комплекса GC-IPL и его толщины в различных зонах макулярной области.

Результаты анализа толщины представлены в таблице 3.8. Из данных таблицы видно, для глаз с ГАР было характерно развитие равномерного истончения комплекса GC-IPL без преимущественного поражения определенной зоны, что является свойственным для повреждений нервных элементов сетчатки ишемического генеза.

Таблица 3.8

Результаты сравнительного анализа толщины комплекса GC-IPL в различных зонах макулярной области (n-число глаз).

Зоны, мкм	Основная группа 1 (n=360)		Основная группа 2 (n=140)		Контрольная группа 1 (n=108)		Контрольная группа 2 (n=80)	
	М	m	М	m	М	m	М	m
Средний показатель	80,1	5,2	74,5*	5,5	84,5	3,4	84,6	3,4
Верхняя	82,4	5,4	76,7	8,4	85,5	5,5	85,7	3,5
Верхне-темпоральная	81,6	5,5	75,2	6,6	83,4	5,2	83,3	4,2
Нижне-темпоральная	82,8	4,8	73,4	7,2	84,4	5,6	84,6	4,6
Нижняя	81,9	5,3	73,7	7,1	82,4	6,2	82,5	4,2
Нижне-назальная	81,5	4,5	75,6	7,7	83,6	5,9	83,7	4,9
Верхне-назальная	83,8	5,4	78,5	6,4	85,8	6,2	85,6	5,2

*- достоверно по отношению к показателям контрольной группы 1 при $p < 0,05$;

^- достоверно по отношению к показателям контрольной группы 2 при $p < 0,05$.

3.3.3. Результаты оценки показателей ОКТА у пациентов.

При анализе показателей ОКТА проводилась оценка количественных показателей плотности сосудов (VD) и плотности перфузии (PD). Результаты представлены в таблице 3.9. Результаты показали, что средние значения выше указанных показателей были выше в основных группах с ГАР в сравнении с контрольными группами.

Таблица 3.9

**Результаты сравнительного анализа плотности сосудов и перфузии в
исследуемых группах (n-число глаз).**

Показатели	Основная группа 1 (n=360)		Основная группа 2 (n=140)		Контрольная группа 1 (n=108)		Контрольная группа 2 (n=80)	
	М	m	М	m	М	m	М	m
Центральная VD	9,8	2,6	8,9	2,8	10,1	2,4	11,2	0,9
Внутренняя VD	21	1,4	20,4	1,7	21,6	1,4	22,7	0,8
Общая VD	19,3 [^]	1,1	17,2* [^]	1,2	21 [^]	0,7	22,9	0,6
Центральная PD	16,1	4,6	15,2	5,2	17,5	1,6	18,8	1,2
Внутренняя PD	37,7	2,4	36,2	2,8	39	1,2	41,2	0,9
Общая PD	35,2 [^]	2,5	32,1* [^]	2,2	36,4 [^]	1,1	38,9	0,8
<i>VD – vascular density (плотность сосудов); PD – perfusion density (плотность перфузии).</i>								

*- достоверно по отношению к показателям контрольной группы 1 при $p < 0,05$;

[^]- достоверно по отношению к показателям контрольной группы 2 при $p < 0,05$.

При этом статистически достоверные различия ($p < 0,05$) определялись при сравнении показателей общей VD и PD в контрольной группе 1 и контрольной группе 2. То есть показатели плотности сосудов и перфузии на глазах пациентов с начальной стадией ГБ без офтальмоскопических

симптомов ГАР были достоверно ниже аналогичных показателей глаз здоровых лиц без АГ. В связи с этим, указанные ОКТА-признаки также являются достаточно информативным индикатором наличия глубоких изменений в микроциркуляторном русле сетчатки при ГБ. Следует отметить, что данные изменения имели место в случаях без наличия начальных патогномоничных симптомов ГАР в виде изменения калибра основных сосудов, видимых при проведении офтальмоскопии.

В дальнейшем проводился сравнительный анализ других показателей ОКТА в виде оценки площади фовеаллярной аваскулярной зоны (ФАЗ) и площади зоны циркуляции в слое хориокапилляров (Choriocapillaris flow area (CFA)) (рис. 3.).

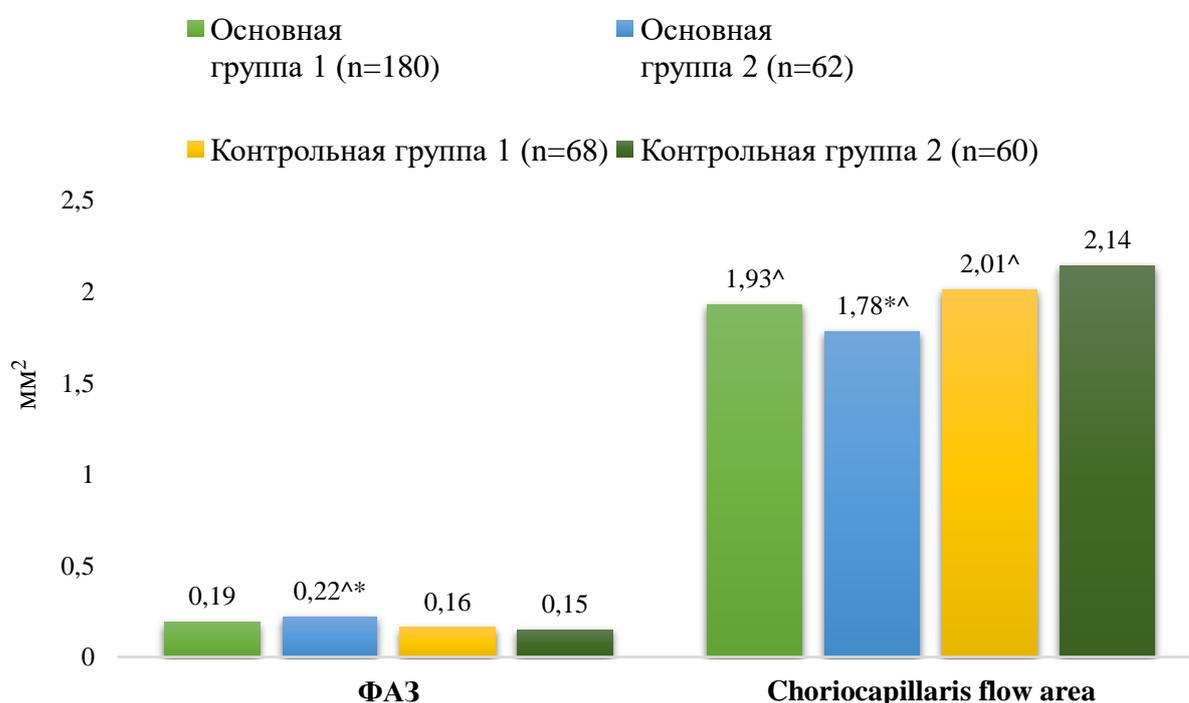
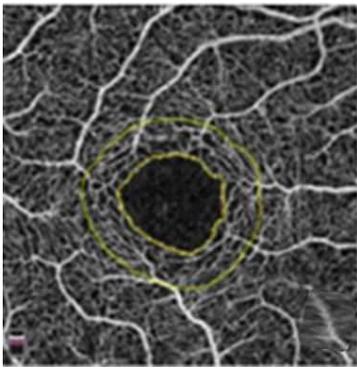


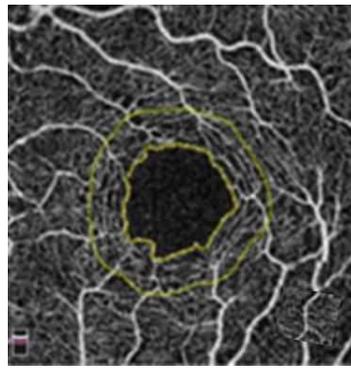
Рисунок 3. Сравнительный анализ количественных показателей ОКТ у пациентов в исследуемых группах (ФАЗ – фовеаллярная аваскулярная зона; Choriocapillaris flow area (CFA) – зона циркуляции в слое хориокапилляров).

*- достоверно по отношению к показателям контрольной группы 1 при $p < 0,05$;

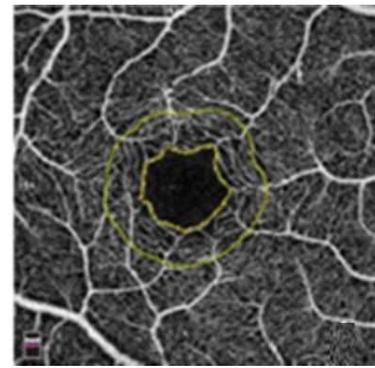
[^]- достоверно по отношению к показателям контрольной группы 2 при $p < 0,05$.



ГАР 2 стадия
 $\Phi A3=0,19$

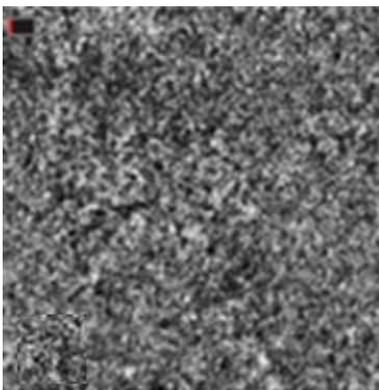


ГАР 4 стадия
 $\Phi A3=0,21$

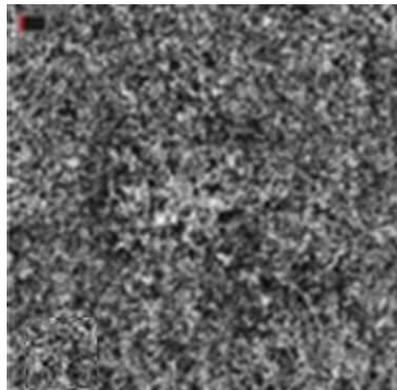


Пациент с ГБ 1 стадии
без признаков ГАР
 $\Phi A3=0,15$

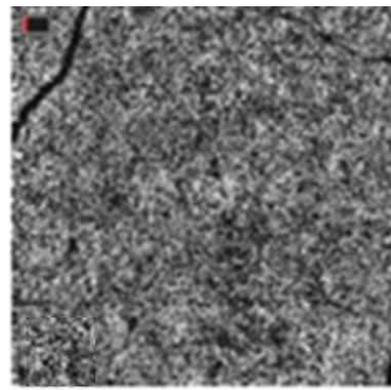
Рисунок 3. Клинические примеры изменения показателя $\Phi A3$ при различных стадиях ГАР.



ГАР 2 стадия
 $CFA=1,94$



ГАР 4 стадия
 $CFA=1,76$



Пациент с ГБ 1 стадии
без признаков ГАР
 $CFA=1,98$

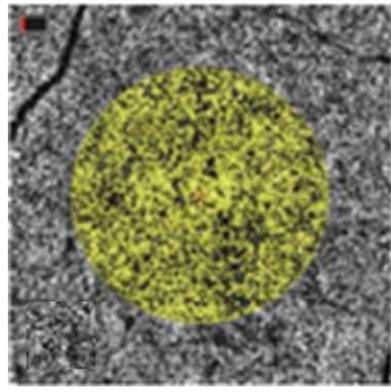
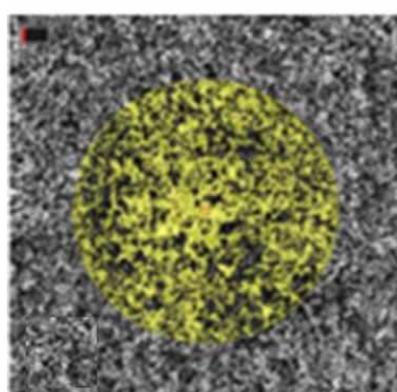
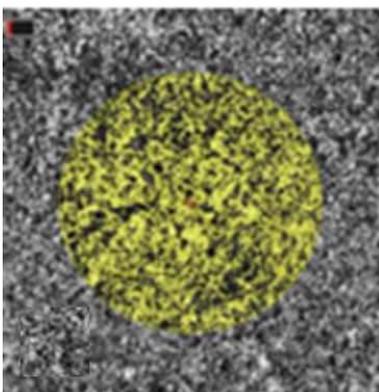


Рисунок 3. Клинические примеры изменения показателя CFA при различных стадиях ГАР. На нижних рисунках показаны режимы измерения данного показателя в виде желтой зоны (нарушению структуры желтой округлой зоны программа автоматически рассчитывает цифровой показатель, характеризующий состояние кровотока).

Из представленного графика видно, что достоверные различия ($p < 0,05$) в средних показателях ФАЗ определялись лишь на глазах пациентов с 3-4 стадиями ГАР в основной группе 2 по отношению к глазам пациентов в контрольной группе 2 без ГБ. Ниже на рисунке 3. Представлены клинические примеры сканов с ФАЗ у пациентов с различными стадиями ГАР, а также на глазах без наличия признаков ГАР у пациентов с начальной стадией ГБ.

Более выраженные и статистически достоверные результаты были выявлены при сравнении средних показателей СФА. Результаты показали, что достоверные различия ($p < 0,05$) были обнаружены не только между средними показателями основной группы 2 и контрольными группами, но и между контрольной группой 1 и контрольной группой 2. Это также свидетельствует о том, что показатель СФА, оценивающий показатель кровотока в хориокапиллярах является чувствительным индикатором для определения начальных этапов патологического процесса в сосудистой оболочке глазного яблока при ГБ до манифестации типичных сосудистых офтальмоскопических симптомов.

3.3.4. Обсуждение результатов ОКТ и ОКТА. Патогенетическое обоснование гипертонической ангиоретинопатии и хориоидопатии.

Изменения сосудов, связанные с системным повышением АД проявляются на сетчатке в виде гипертонической ангиоретинопатии (ГАР). Ранние признаки включают общее сужение артериол сетчатки из-за вазоспазма и повышенного тонуса сосудов. Постоянная АГ приводит к структурным изменениям в стенке сосудов, таким как утолщение их интимы и гиалиновое набухание. Эти изменения проявляются в дальнейшем в виде фокальных или диффузных участков склероза стенки

сосуда, которые носят название симптомов «медной» или «серебряной» проволоки.

Утолщение артериол ведет к сдавливанию венул, когда они пересекаются что приводит к развитию симптома артериовенозного перекрестка или Салюса-Гунна. Могут также формироваться микроаневризмы сосудов. Выраженная АГ приводит к развитию фокальных участков ишемии в слое нервных волокон сетчатки, которые в дальнейшем переходят в ватообразные очаги. Разрушение гематоретинального барьера приводит к образованию кровоизлияний в сетчатке или отложению липидов в виде твердых экссудатов. Выраженная АГ может привести к повышенному внутричерепному давлению, вызывая ишемию зрительного нерва и развитию отека диска зрительного нерва.

Гипертоническая хориопатия (ГХП) – это патологический процесс, который протекает обычно в сочетании с ГАР. Он часто встречается у молодых пациентов, у которых возникают острые эпизоды повышения АД. ГХП характеризуется фибриноидным некрозом хориоидальных артериол, что приводит к застою крови в надлежащей хориокапиллярной сети и фокальному ишемическому повреждению пигментного эпителия сетчатки (ПЭС). Признаки фокальной ишемии проявляются в виде желтоватых участков на уровне плаценты эпителиальных слоев (ПЭС), часто определенных как пятна Эльшнига. Постепенно эти участки меняют свой оттенок, становясь неравномерно окрашенными, иногда с ободочной областью, лишенной пигмента. Ишемия вдоль хориоидальных долек проявляется как линейные гиперпигментированные полосы вдоль пути подлежащих хориоидальных артерий, называемые полосами Зигриста. Часто наблюдается отек макулы. При значительном повышении артериального давления возникают нарушения в функционировании плаценты эпителиальных клеток (ПЭС), что может привести к серозной

отслойке сетчатки или ПЭС. Считается, что гипертоническая хориоретинопатия (ГХП) чаще возникает у молодых пациентов из-за более высокой упругости и эластичности их сосудов. При острой системной гипертензии хориоидальные артериолы сначала сокращаются, вызывая застой крови в хориокапиллярной сети. Кроме того, хориоидальные артерии направлены на хориокапилляры под прямым углом, что приводит к более непосредственной передаче системного артериального давления к хориокапиллярам.

Наблюдения за пациентами показали, что ГХП диагностируется на основе ее клинических признаков при офтальмоскопии глазного дна, а также наличии сопутствующей АГ. Офтальмоскопическое исследование показывает выше описанные признаки, то есть симптомы ГАР наряду с соответствующими хориоидальными изменениями. Имеется достаточно методов исследования, которые полезны для диагностики и ведения ГХП. Снятие фотографий глазного дна, в частности широкопольная цветная фундус-камера, полезна для документирования находок, обнаруженных при офтальмоскопическом исследовании. Фотографии глазного дна позволяют отслеживать эти находки в течение времени для оценки динамики повреждений сетчатки и ее сосудов, вызванных системной АГ. Развиваются новые методы анализа сосудов сетчатки на снимках глазного дна, которые в будущем могут быть использованы для автоматизированного скрининга различных состояний.

Спектральная оптическая когерентная томография (SD-OCT) предоставляет возможность обнаруживать тонкие изменения во внутренних слоях сетчатки, а также фокальное истончение зоны эллипсоидов в областях пятен Эльшнига. На SD-OCT могут быть видны такие признаки, как отслойка ПЭС или серозная отслойка сетчатки. Можно также наблюдать за их динамикой. Swept-source оптическая когерентная

томография (SS-OCT) позволяет более глубоко исследовать ткани. Благодаря нему можно судить об увеличении толщины хориоидеи при ГХП. SS-OCT ангиография может выявить изменения хориокапиллярной сети, указывающее на области хориоидального стаза или непроходимости. После начала гипотензивной терапии может наблюдаться реперфузия хориокапиллярной сети. Флюоресцентная ангиография (ФАГ) также полезна для оценки ГХРП. При этом могут наблюдаться пятнистое и замедленное заполнение хориоидеи, а также серьезное замедление заполнения артерий сетчатки с областями непроходимости капилляров. Пятна Эльшнига выглядят как области ранней гиперфлюоресценции с последующим субретинальным скоплением жидкости. Также можно оценивать изменения диска зрительного нерва, в виде его отека.

Наблюдения показали, что дифференцировать ГХП следует с ранними стадиями диабетической ретинопатии, глазным ишемическим синдромом и окклюзией вен сетчатки. Клинический анамнез и наличие АГ являются ценными признаками для дифференцировки ГХП от вышеупомянутых состояний.

Результаты исследований показали, что ГХП и ГАР можно рассматривать в качестве маркеров гипертензивных изменений в других органах-мишенях при ГБ. Признаки легкой ГАР (1-2 стадии), включающие общее и фокальное сужение артериол сетчатки, симптомы «медной проволоки» и артериовенозного перекреста, имеют корреляционные связи с острой ассоциированной с ГБ патологией в виде ОИМ, ОНМК и др. Данный факт был подтвержден результатами разнообразных исследований [].

В частности, показано, что ГАР была фактором риска сердечно-сосудистой смертности, независимо от факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. У пациентов с ГАР были определены

мультивариатные коэффициенты риска для общей сердечно-сосудистой смертности, составившие 1,23-1,24 для мужчин и 1,12-1,44 для женщин, а коэффициенты риска для общей смертности от инсульта составляли 1,31-1,38 для мужчин и 1,30-1,70 для женщин.

Признаки более развитых стадий ГАР, такие как кровоизлияния в сетчатке, ватообразные очаги, твердые экссудаты и микроаневризмы, сильнее связаны с увеличенным риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Исследование *Atherosclerosis Risk in Communities* выявило, что признаки умеренной гиперартериальной ретинопатии связаны с увеличением риска инсульта в два-четыре раза, независимо от других факторов риска, таких как продолжительное повышение артериального давления, курение и повышенный уровень липидов. Это исследование также показало, что после учета существующих факторов риска, умеренная ГАР ассоциирована с двукратно повышенным риском сердечной недостаточности. Исследования также показали, что более выраженная стадия ГАР значительно ассоциирована с более высокой ангиографической степенью поражения коронарных артерий. Схожая тенденция была выявлена и в нашем исследовании.

По данным литературы ГХП чаще наблюдается у молодых пациентов с острым повышением АД и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом, если не подвергается лечению. Она была зарегистрирована при таких состояниях, как злокачественная гипертензия, преэклампсия, эклампсия, острая или хроническая почечная недостаточность, стеноз почечной артерии и рак надпочечников. Эти состояния являются медицинскими чрезвычайными ситуациями, требующими немедленного лечения.

3.3.5. Разработка функциональных дополнительных диагностических критериев ГАР по результатам ОКТ и ОКТА.

На основании полученных результатов была разработаны и предложены специальные дополнительные к классификации Кейта-Вагнера-Баркера диагностические критерии гипертонической хориоидопатии (ГХП) на основании показателя центральной толщины хориоидеи (ЦТХ), определенного по данным ОКТ. Особенностями данных классификационных критериев является то, что показатель ЦТХ должен определяться при помощи соответствующего метода только при использовании ОКТ, работающих по технологии Spectral domain (SDOCT) или Swept source (SSOCT), разрешающая способность которых позволяет достаточно четко визуализировать границы хориоидеи на срезах и правильно устанавливать «линейку» для измерения толщины.

В таблице представлено соответствие степени ГХП стадиям ГАР по классификации Кейт-Вагнера-Баркера. Основной практической значимостью предложенной классификации является то, что 1 степень ГХП, расцениваемая как увеличение ЦТХ в пределах 230-245 мкм соответствует стадии патологического процесса, при котором на фоне ГБ 1 стадии нет офтальмоскопических признаков ГАР. Обнаружение патологического процесса на данной стадии имеет высокую значимость поскольку оно диктует необходимость более активного медикаментозного вмешательства, так как является высоким риском скорого развития ГАР.

Таблица 3.10

**Дополнительные к классификации Кейта-Вагнера-Баркера
диагностические критерии гипертонической хориоидопатии на
основании показателя ЦТХ и соответствие ее стадий стадиям ГАР**

Классификация Кейт- Вагнера-Баркера	Дополнительные диагностические критерии на основании показателей толщины хориоидеи
Нет офтальмоскопических признаков ГАР по классификации при наличии ГБ 1 стадии	Гипертоническая хориоидопатия 1 степени. (ЦТХ 230-245 мкм)
1 стадия: Начальный этап поражения характеризуется ограниченным воздействием патологического процесса исключительно на внутренние сосуды глаза. Эти изменения обратимы. Наблюдается нарушение пропорций диаметра вен и артерий за счет сужения последних. Отмечаются единичные артериовенозные перекресты, и положительный симптом Салюс I.	Гипертоническая хориоидопатия 2 степени. (ЦТХ 245-290 мкм)
2 стадия: В этой фазе обнаруживаются ранние признаки органического поражения сетчатки. Толщина стенок ретинальных сосудов увеличена, а световой рефлекс расширен. Из-за уплотнения стенки сосудов артерии при	

<p>офтальмоскопии напоминают медную или серебряную проволоку. Можно видеть зоны частичной или полной облитерации артериол.</p>	
<p>3 стадия. К вышеуказанным проявлениям добавляются симптомы повреждения нервных волокон. Офтальмоскопически отмечаются плазморрагии и геморрагии, распространяющиеся на задние отделы стекловидного тела. Визуализируются скопления липидов в виде желтоватых «твердых» экссудатов и белкового транссудата с сероватым оттенком. В области ишемического инфаркта сетчатки образуются «ватообразные» очаги.</p>	<p>Гипертоническая хориоидопатия 3 степени. (ЦТХ > 290 мкм)</p>
<p>4 стадия. На этом этапе изменения становятся необратимыми. Продвижение склеротического поражения сосудов значительно усиливается. Офтальмоскопически можно наблюдать отек диска зрительного нерва (ДЗН). Дегенеративные изменения отчетливо просматриваются со стороны внутренней оболочки глазного яблока. Риск развития макулярного отека и отслойки сетчатки в этот период чрезвычайно высок.</p>	

Примечание: оценка показателя центральной толщины хориоидеи (ЦТХ) должна осуществляться при помощи SDOCT или SSOCТ.

Таблица 3.11

**Дополнительные к классификации Кейта-Вагнера-Баркера
диагностические критерии ГАР на основании показателя ОКТА и
соответствие ее стадий стадиям ГАР по Кейт-Вагнеру-Баркеру**

Классификация Кейт- Вагнера-Баркера	Дополнительные диагностические критерии на основании показателей ОКТА
Нет офтальмоскопических признаков ГАР по классификации при наличии ГБ 1 стадии	<p align="center">1 стадия. (начальная ишемия сетчатки, обусловленная ГБ) Общая VD: 19,5-22; Общая PD: 36-38; CFA: 1,95-2,1 мм²</p>
<p align="center">1 стадия: Начальный этап поражения характеризуется ограниченным воздействием патологического процесса исключительно на внутренние сосуды глаза. Эти изменения обратимы. Наблюдается нарушение пропорций диаметра вен и артерий за счет сужения последних. Отмечаются единичные артериовенозные перекресты, и положительный симптом Салюс I.</p>	<p align="center">2 стадия. (выраженная ишемия сетчатки, обусловленная ГБ) Общая VD: 17,5-19,5; Общая PD: 33-36; CFA: 1,8-1,95 мм²</p>
<p>2 стадия: В этой фазе обнаруживаются ранние признаки органического поражения сетчатки. Толщина стенок ретинальных сосудов увеличена, а световой рефлекс расширен. Из-за</p>	

<p>уплотнения стенки сосудов артерии при офтальмоскопии напоминают медную или серебряную проволоку. Можно видеть зоны частичной или полной облитерации артериол.</p>	
<p>3 стадия. К вышеуказанным проявлениям добавляются симптомы повреждения нервных волокон. Офтальмоскопически отмечаются плазморрагии и геморрагии, распространяющиеся на задние отделы стекловидного тела. Визуализируются скопления липидов в виде желтоватых «твердых» экссудатов и белкового транссудата с сероватым оттенком. В области ишемического инфаркта сетчатки образуются «ватаобразные» очаги.</p>	<p>3 стадия. (тяжелая ишемия сетчатки, обусловленная ГБ) Общая VD: <17,5; Общая PD: <33; CFA: <1,8 мм²</p>
<p>4 стадия. На этом этапе изменения становятся необратимыми. Продвижение склеротического поражения сосудов значительно усиливается. Офтальмоскопически можно наблюдать отек диска зрительного нерва (ДЗН). Дегенеративные изменения отчетливо просматриваются со стороны внутренней оболочки глазного яблока. Риск развития макулярного отека и отслойки сетчатки в этот период чрезвычайно высок.</p>	

ГХП 2 степени в свою очередь расценивается как показатель ЦТХ в пределах 245-290 мкм и соответствует 1-2 стадиям ГАР. При этом имеет место как манифестация основных сосудистых симптомов ГАР, так и выраженные структурно-функциональные изменения в хориоидеи. Наконец, 3 степень ГХП

расценивается как увеличение ЦТХ > 290 мкм и соответствует 3-4 стадиям ГАР, при которой существует высокая вероятность проведения специального офтальмологического лечения пациентам в виде лазерного воздействия или введения ингибиторов ангиогенеза, так как ГХП 3 степени ассоциирована с высоким риском макулярного отека и неоваскуляризации.

В таблице 3.11 представлены диагностические критерии ишемии сетчатки, обусловленной ГБ на основании показателей ОКТА. Диагностические критерии базируются на значениях показателей общей плотности сосудов и перфузии сетчатки, а также зоны кровотока в хориокапиллярах или CFA (Choriocapillaris flow area). Согласно классификации, различают 3 стадии ишемии, 1 стадия соответствует ГБ без манифестации офтальмоскопических признаков на глазном дне, вторая стадия соответствует 1-2 стадия ГАР и 3 стадия соответствует 3-4 стадиям ГАР и отображает тяжелую ишемию сетчатки, ассоциированную с развитием неоваскуляризации. В связи с выше изложенным, предложенные дополнительные диагностические критерии можно рассматривать в качестве критерия при назначении лазерного лечения и интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза при гипертонической ретинопатии.

ГЛАВА IV

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И СЛЕЗНОЙ ЖИДКОСТИ

§ 4.1. Теоретическое обоснование исследования эндотелина-1 и Д-димеров в крови и слезной жидкости пациентов с ГАР.

В настоящее время, помимо инструментальных методов диагностики, для выявления разнообразных офтальмологических заболеваний активно применяются лабораторные анализы слезной жидкости. Эта биологическая среда представляет собой важный источник информации как для клинической практики, так и для научных исследований. Химический состав слезной жидкости, как правило, отличается от состава крови, что делает ее более информативной для диагностики. Слезная жидкость, производимая слезной железой, получает питание от слезной артерии, которая является ответвлением глазной артерии. Поэтому состав слезной жидкости может отражать процессы, происходящие в сосудистой системе глаза.

Эндотелий сосудов, помимо своих функций барьера и гемостаза, является активным метаболическим органом. Он вырабатывает множество биологически активных веществ, которые влияют на тонус сосудистой стенки. При нормальном функционировании эндотелия происходит увеличение синтеза веществ, способствующих расслаблению гладких мышц сосудистой стенки. Однако при длительном воздействии повреждающих факторов, таких как гипоксия, воспаление и гемодинамическая перегрузка, резервы эндотелия по расслаблению могут быть истощены, что приводит к дисбалансу в сторону вазоконстрикции. Этот процесс, называемый эндотелиальной дисфункцией, проявляется нарушением синтеза биологически активных веществ эндотелием. Исследования указывают на то, что при повреждении эндотелия

уровень выработки оксида азота (NO) снижается, а уровень эндотелина-1 увеличивается.

Эндотелин-1 рассматривается как маркер и предиктор тяжести и исхода различных заболеваний, связанных с патологией сосудов. Например, измерение уровня ЭТ-1 в крови рекомендуется при сахарном диабете и стенокардии для оценки степени сосудистых осложнений. Этот пептид является одним из сильнейших сосудосуживающих агентов и участвует в различных физиологических и патологических процессах.

В нормальных условиях концентрация ЭТ-1 формирует градиент от эндотелия к сосудистым клеткам, и поэтому ЭТ-1 действует в основном как локальный медиатор, происходящий от эндотелия. Концентрация ЭТ-1 в крови обычно невелика (0,26—0,5 фмоль/мл). Тем не менее, ЭТ-1 играет важную роль как циркулирующий гормон, воздействующий на показатели гемодинамики.

Глазной кровоток особенно чувствителен к изменениям концентрации местного эндотелина-1. Под воздействием долгосрочных повреждающих факторов, способность сосудов к расширению уменьшается, и происходит увеличение производства веществ, которые вызывают сужение сосудов, причем наиболее мощным из них является эндотелин-1. В глазах обнаружены ЭТ-1 и его рецепторы в различных частях, включая стекловидное тело, сетчатку, хориоидею, радужку и цилиарное тело. ЭТ-1 также присутствует во влаге передней камеры. Поэтому эндотелины и компоненты фибринолитической системы, такие как Д-димеры, играют важную роль в патогенезе нарушения регионарной микроциркуляции в сетчатке и развитии оптической нейропатии. Однако вопрос о взаимосвязи между ними при офтальмопатологиях остается нерешенным.

В научных кругах широко обсуждаются данные, указывающие на взаимосвязь между артериальной гипертензией (АГ) и атеросклерозом, что сопровождается нарушениями функций фибринолитической системы крови

вследствие дисфункции эндотелия. Согласно современным исследованиям, D-димер, который является показателем разложения фибрина, привлекает внимание как уникальный индикатор таких процессов. В последнее время определение содержания D-димера в крови становится значимым для диагностики и контроля тромбозов различной этиологии. Уровень D-димера в плазме крови предоставляет информацию о процессах образования и разрушения тромбов, независимо от их местоположения, размеров и причин возникновения. Анализ уровня D-димера считается наиболее доступным и эффективным методом неинвазивной диагностики у пациентов с подозрением на тромбоз, позволяя как подтвердить наличие тромбоза, так и исключить его. Важно отметить, что на данный момент нет информации о измерении уровня D-димера в слезной жидкости, исследования по этому вопросу отсутствуют как в отечественной, так и в зарубежной литературе.

§ 4.2. Результаты оценки уровня эндотелина-1 и D-димеров в крови у пациентов в исследуемых группах.

Для повышения репрезентативности исследуемых групп на этапе оценки биохимических показателей в крови и слезной жидкости было рандомно (в случайном порядке) отобрано по 30 субъектов в каждой подгруппе для забора крови и слезной жидкости с целью оценки уровней эндотелина-1 и D-димеров.

В таблице 4.1 представлены результаты оценки уровней эндотелина-1 и D-димеров в крови у пациентов на фоне клинических показателей ГБ у них. Из данных таблицы видно, что в крови пациентов было выявлено статистически достоверное ($p < 0,05$) повышение уровня эндотелина-1 в основной группе 2, в которой были пациенты с ГАР 3-4 стадии. При этом между показателями основных групп 1 и 2 достоверных различий не было. В целом, у пациентов с ГАР отмечались более высокие средние показатели эндотелина-1 в крови.

Таблица 4.1

**Результаты оценки уровней эндотелина-1 и Д-димеров в крови у
пациентов на фоне клинических показателей ГБ у них.**

Показатель	Основная группа 1 (n=30)	Основная группа 2 (n=30)	Контрольная группа 1 (n=30)	Контрольная группа 2 (n=30)
	M±m	M±m	M±m	M±m
Эндотелин-1, фмоль/мл	2,81±0,38	3,48±0,31 ^{^*}	2,51±0,52	2,3±0,6
Д-димеры, нг/мл	625±312	712±244	498±245	447±212
Клинические показатели				
Стадии ГБ				
1 ст	-	-	30 (100%)	-
2 ст	12 (40%)	6 (20%)	-	-
3 ст	18 (60%)	24 (80%)	-	-
Степени АГ				
1 ст	10 (33,3%)	3 (10%)	21 (70%)	-
2 ст	13 (43,3%)	16 (53,3%)	9 (30%)	-
3 ст	7 (23,3%)	11 (36,7%)	-	-
Прием гипотензивных ЛС				
1 препарат	3 (10%)	2 (6,7%)	24 (80%)	-
2 препарата	18 (60%)	16 (53,3%)	6 (20%)	-
3 и более	9 (30%)	12 (40%)		-

*- достоверно по отношению к показателям контрольной группы 1 при $p < 0,05$;

[^]- достоверно по отношению к показателям контрольной группы 2 при $p < 0,05$.

Оценка уровня Д-димеров не выявила достоверных различий между средними показателями в исследуемых группах вследствие высокого уровня разброса значений в группах. при этом отмечалась схожая тенденция к повышению среднего уровня у пациентов с ГАР. Различия в показателях эндотелина-1 и Д-димеров в крови у пациентов контрольных групп было незначительным.

Таблица 4.2

Результаты оценки уровней эндотелина-1 и Д-димеров в крови у пациентов на фоне общих лабораторных показателей у них.

Показатель	Основная группа 1 (n=30)	Основная группа 2 (n=30)	Контрольная группа 1 (n=30)	Контрольная группа 2 (n=30)
	M±m	M±m	M±m	M±m
Эндотелин-1, фмоль/мл	2,81±0,38	3,48±0,31 ^{^*}	2,51±0,52	2,3±0,6
Д-димеры, нг/мл	625±312	712±244	498±245	447±212
Лабораторные показатели				
Фибриноген, г/л	325±45	338±52	318±34	310±25
Протромбиновый индекс	95,2±6,6	94,1±7,4	96,2±5,4	98,5±4,5
Общий холестерин, ммоль/л	5,34±0,62	5,6±0,42	5,1±0,45	4,95±0,56

*- достоверно по отношению к показателям контрольной группы 1 при $p < 0,05$;

[^]- достоверно по отношению к показателям контрольной группы 2 при $p < 0,05$.

Исследованные клинические показатели ГБ у пациентов в исследуемых группах на фоне результатов лабораторной оценки биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции показали, что основной группе 2 отмечалось более высокая доля больных с ГБ 3 стадии и АГ 3 степени, а также более высокая распространенность случаев приема более 1 препарата в качестве гипотензивной терапии. Анализ приема антиагрегантов в таблице не был представлен поскольку их принимали 100% пациентов в основной группе 1 и 2, а также в контрольной группе.

Анализ средних значений некоторых общих лабораторных показателей, используемых для оценки тяжести ГБ представлен в таблице 4.2. Статистически достоверных ($p < 0,05$) различий между средними показателями в исследуемых группах по уровню фибриногена и общего холестерина выявлено не было.

Далее был проведен корреляционный анализ для оценки связи между определенными показателями эндотелина-1 и Д-димеров и общими клинико-лабораторными показателями ГБ. В таблице 4.3 представлены результаты корреляционного анализа. Результаты показали, что в целом, между уровнем эндотелина-1 в крови и общими клиническими показателями ГБ отмечалась средняя корреляция ($0,40 < r < 0,60$), которая была более выражена в основной группе 2 у пациентов с ГАР 3-4 стадией. Менее выраженная корреляция с общими клиническими параметрами отмечалась в контрольной группе 1 у пациентов с ГБ 1 стадии без признаков ГАР. Относительно более сильная прямая корреляция отмечалась у пациентов основной группы 1 между уровнем эндотелина-1 и количеством принимаемых гипотензивных препаратов.

Таблица 4.3

Результаты оценки корреляционной связи между уровнем эндотелина-1 в крови с клинико-лабораторными показателями ГБ у пациентов.

Клинические показатели	Уровень эндотелина-1 в группах				
	Основная группа 1 (n=30)	Основная группа 2 (n=30)	Контрольная группа 1 (n=30)	Общая выборка больных с ГБ (n=120)	Контрольная группа 2 (n=30)
	r (коэффициент корреляции)				
Стадия ГБ	0,454	0,412	-	0,435	-
Степень АГ	0,465	0,395	0,235	0,416	-
Количество принимаемых гипотензивных препаратов	0,512	0,472	0,211	0,389	-
Фибриноген	0,498	0,416	0,219	0,462	0,092
Протромбиновый индекс	0,457	0,423	0,201	0,426	0,112
Общий холестерин	0,334	0,344	0,125	0,318	0,093

Результаты оценки корреляционной связи между уровнем эндотелина-1 в крови с офтальмологическими показателями у пациентов представлены в таблице 4.4. Результаты показали, что связь между уровнем эндотелина-1 в крови и офтальмологическими показателями в виде стадии ГАР, максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ), центральной толщины хориоидеи (ЦТХ), общей плотности сосудов и перфузии (VD и PD), а также зоной хориокапиллярного кровотока (CFA) была менее выраженной и соответствовала слабой корреляционной связи ($0,20 < r < 0,40$). Относительно более сильная связь была отмечена в контрольной группе 1 по отношению к показателям ЦТХ, общей VD и PD, а также CFA. Корреляция в основной группе 1 была более выраженной в сравнении с корреляцией в основной группе 2. В целом, полученные результаты показывают, что влияние уровня

эндотелина-1 в крови на офтальмологические показатели, связанные с ГАР выше при более ранних стадиях патологического процесса.

Таблица 4.4

Результаты оценки корреляционной связи между уровнем эндотелина-1 в крови с офтальмологическими показателями у пациентов.

Клинические показатели	Уровень эндотелина-1 в группах				
	Основная группа 1 (n=30)	Основная группа 2 (n=30)	Контрольная группа 1 (n=30)	Общая выборка больных с ГБ (n=120)	Контрольная группа 2 (n=30)
	r (коэффициент корреляции)				
Стадия ГАР	0,297	0,321	-	0,350	-
МКОЗ	0,135	0,287	0,102	0,216	0,087
ЦТХ	0,311	0,348	0,412	0,386	0,165
Общая VD	0,338	0,299	0,399	0,376	0,122
Общая PD	0,358	0,377	0,405	0,388	0,134
СFA	0,305	0,382	0,411	0,385	0,146

В таблицах 4.5 представлены результаты оценки корреляционных связей между уровнем Д-димеров и общими клинико-лабораторными показателями пациентов с ГБ.

Таблица 4.5

Результаты оценки корреляционной связи между уровнем Д-димеров в крови с клинико-лабораторными показателями ГБ у пациентов.

Клинические показатели	Уровень Д-димеров в группах				
	Основная группа 1 (n=30)	Основная группа 2 (n=30)	Контрольная группа 1 (n=30)	Общая выборка больных с ГБ	Контрольная группа 2 (n=30)
	r (коэффициент корреляции)				
Стадия ГБ	0,242	0,313	-	0,296	-
Степень АГ	0,253	0,286	0,156	0,235	-
Количество принимаемых гипотензивных препаратов	0,186	0,203	0,182	0,145	-
Фибриноген	0,448	0,457	0,368	0,455	0,362
Протромбиновый индекс	0,427	0,426	0,345	0,446	0,343
Общий холестерин	0,134	0,344	0,098	0,118	0,093

Результаты показали, что уровень Д-димеров имел выраженную корреляцию лишь с лабораторными показателями гемостаза, фибриногеном и протромбиновым индексом, с остальными же клиническими показателями была выявлена лишь слабая корреляция. Относительно более сильные связи определялись в основной группе 2.

В таблице 4.6 представлены результаты оценки корреляционной связи между уровнем Д-димеров в крови с офтальмологическими показателями у пациентов. Результаты показали, что в данном случае также наблюдалась

схожая тенденция и корреляция между показателями оказалась слабой. Вместе с тем, можно отметить, что в основной группе 2 была определена более выраженная связь между показателями.

Таблица 4.6

Результаты оценки корреляционной связи между уровнем Д-димеров в крови с офтальмологическими показателями у пациентов.

Клинические показатели	Уровень Д-димеров в группах				
	Основная группа 1 (n=30)	Основная группа 2 (n=30)	Контрольная группа 1 (n=30)	Общая выборка больных с ГБ	Контрольная группа 2 (n=30)
	r (коэффициент корреляции)				
Стадия ГАР	0,246	0,351	-	0,254	-
МКОЗ	0,066	0,228	0,065	0,167	0,037
ЦТХ	0,243	0,318	0,174	0,306	0,042
Общая VD	0,214	0,234	0,184	0,313	0,112
Общая PD	0,258	0,277	0,286	0,314	0,076
СФА	0,225	0,292	0,251	0,326	0,068

§ 4.3. Результаты оценки уровня эндотелина-1 и Д-димеров в слезной жидкости у пациентов в исследуемых группах.

При исследовании уровня эндотелина-1 и Д-димеров в слезной жидкости забор слезы осуществлялся по описанной в главе 2 методике. При этом у всех пациентов с ГАР забор слезной жидкости производился из

«худшего глаза», то есть на глазу, в котором более продвинутая стадия ГАР. У пациентов контрольной группы 1 и 2 забор слезы также осуществлялся только из одного глаза. Результаты определения уровней эндотелина-1 и Д-димеров представлены в таблице 4.7. Данные таблицы показали, что в группе здоровых пациентов без ГБ уровень эндотелина-1 была значительно ниже, чем в крови. При этом в слезной жидкости пациентов с ГБ он был достоверно выше ($p < 0,05$), чем в контрольной группе 2. Наиболее высокий показатель был отмечен в основной группе 2 - $2,88 \pm 0,44$ фмоль/мл, он был достоверно выше показателей обеих контрольных групп.

Таблица 4.7

Результаты оценки уровней эндотелина-1 и Д-димеров в слезной жидкости у пациентов.

Показатель	Основная группа 1 (n=30)	Основная группа 2 (n=30)	Контрольная группа 1 (n=30)	Контрольная группа 2 (n=30)
	M±m	M±m	M±m	M±m
Эндотелин-1, фмоль/мл	$2,52 \pm 0,28^{*}$	$2,88 \pm 0,44^{*}$	$1,76 \pm 0,36^{\wedge}$	$0,97 \pm 0,31$
Д-димеры, нг/мл	1128 ± 321	$1326 \pm 244^{\wedge}$	894 ± 164	865 ± 186

*- достоверно по отношению к показателям контрольной группы 1 при $p < 0,05$;

^ - достоверно по отношению к показателям контрольной группы 2 при $p < 0,05$.

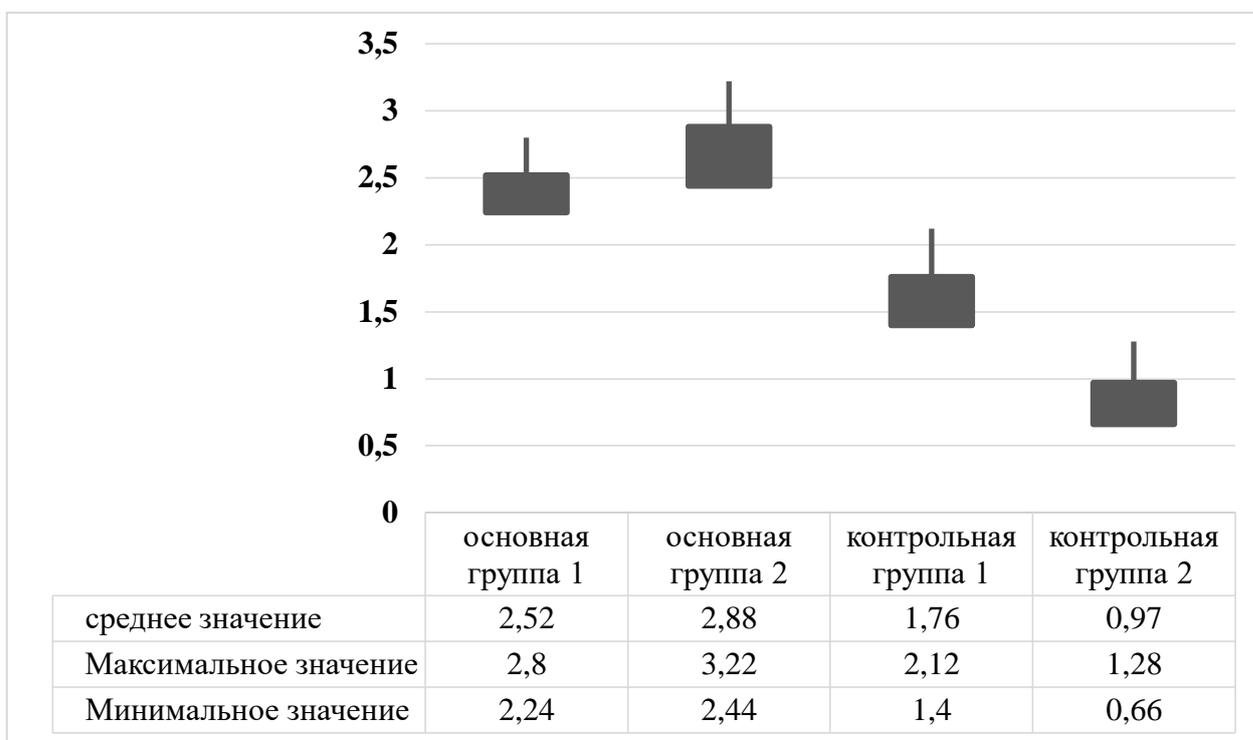


Рисунок 4.1. Сравнительный анализ уровня эндотелина-1 в слезной жидкости пациентов.

В основной группе 1 показатель составил $2,52 \pm 0,28$ фмоль/мл, здесь он также был достоверно выше, чем в контрольных группах. Между средними показателями 2 основных групп статистически достоверных различий выявлено не было. При этом у пациентов с ГБ 1 ст без проявлений ГАР на глазном дне уровень эндотелина-1 в слезной жидкости оказался достоверно выше, чем в группе здоровых пациентов без ГБ. Для наглядности сравнительный анализ уровня эндотелина-1 в слезной жидкости у пациентов представлен в виде графика на рисунке 4.1.

Полученные результаты показали, что средний уровень Д-димеров в слезной жидкости обследованных пациентов был выше в сравнении со средним уровнем Д-димеров в крови. При этом достоверных различий в исследуемых группах выявлено не было за исключением показателей основной группы 2 у пациентов с ГАР 3-4 стадии, у которых были выявлены наиболее высокие средние показатели, которые были достоверно выше, чем у группы здоровых пациентов без ГБ.

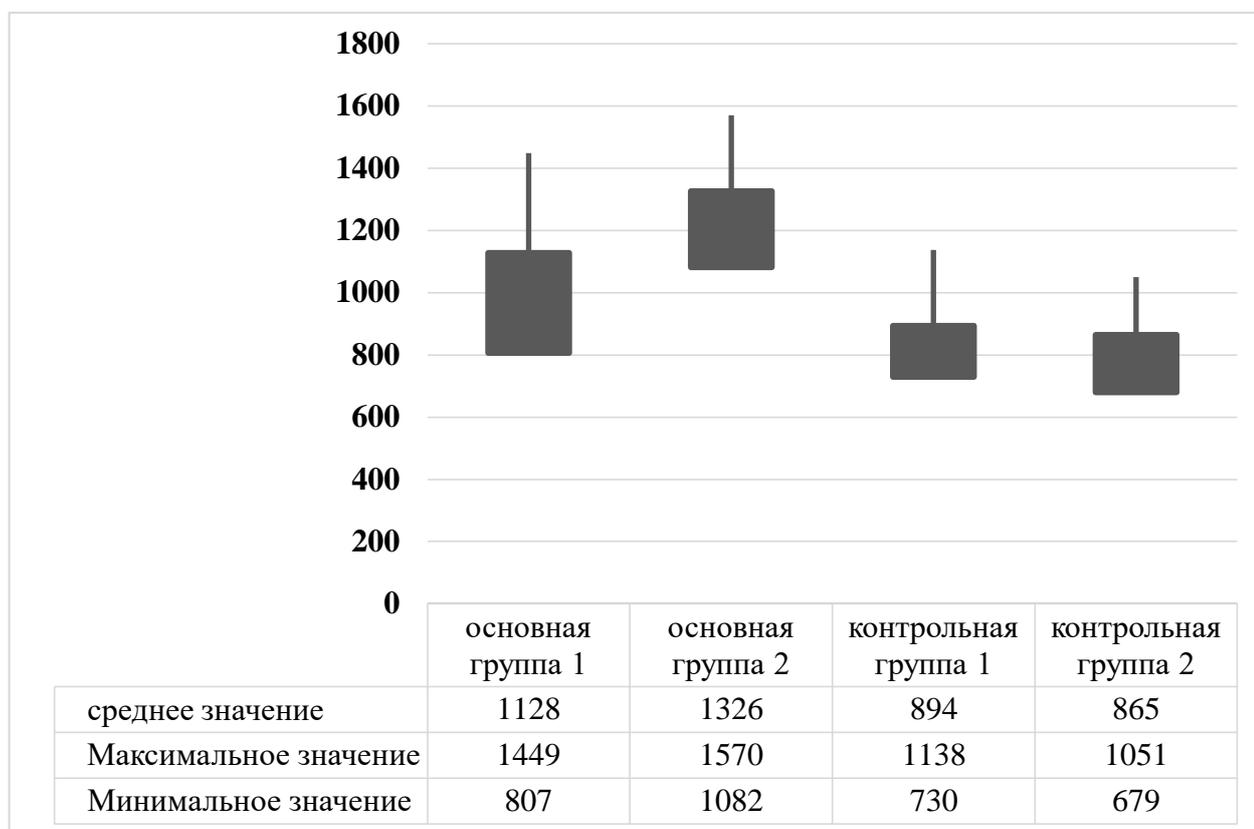


Рисунок 4.2. Сравнительный анализ уровня Д-димеров в слезной жидкости пациентов.

На рисунке 4.2 представлен график, отображающий сравнительный анализ результатов оценки уровня Д-димеров в слезной жидкости пациентов в исследуемых группах.

Оценка корреляции между уровнями эндотелина-1 и Д-димеров в крови и слезной жидкости пациентов показала, что между уровнем эндотелина-1 в крови и слезной жидкости у пациентов с ГБ существует сильная корреляционная связь, которая была наиболее высокой в контрольной группе 1 у пациентов с ГБ 1 ст без проявлений ГАР. При этом во всех группах пациентов с ГБ отмечен коэффициент корреляции $>0,6$. Корреляционные связи между уровнями Д-димеров в крови и слезной жидкости пациентов выявили менее низкие значения коэффициента корреляции. Наиболее высокий уровень, соответствующий средней силе корреляции, был отмечен в основной группе 2 (таб. 4.8).

Таблица 4.8

Результаты оценки корреляционной связи между уровнем эндотелина-1 и Д-димеров в крови и в слезной жидкости.

Клинические показатели	Основная группа 1 (n=30)	Основная группа 2 (n=30)	Контрольная группа 1 (n=30)	Общая выборка больных с ГБ	Контрольная группа 2 (n=30)
	r (коэффициент корреляции)				
	Уровень эндотелина-1 в крови				
Уровень эндотелина-1 в слезной жидкости	0,623	0,610	0,635	0,625	0,423
	Уровень Д-димеров в крови				
Уровень Д-димеров в слезной жидкости	0,486	0,545	0,424	0,412	0,320

В таблице 4.9 представлены результаты оценки корреляционной связи между уровнем эндотелина-1 в слезной жидкости с офтальмологическими показателями у пациентов. Результаты показали наличие сильной корреляционной связи между уровнем эндотелина-1 в слезной жидкости и офтальмоскопической стадией ГАР в общей выборке пациентов с ГБ. Сильная корреляция также была определена в отношении показателей ОКТ и ОКТА (ЦТХ, общей плотности сосудов и перфузии, а также зоной хориокапиллярного кровотока). Связь по отношению к МКОЗ оказалась средней силы. Наиболее высокие показатели коэффициента корреляции определены в основной группе 1 у пациентов с 1-2 стадиями ГАР.

Таблица 4.9

Результаты оценки корреляционной связи между уровнем эндотелина-1 в слезной жидкости с офтальмологическими показателями у пациентов.

Клинические показатели	Уровень эндотелина-1 в слезной жидкости				
	Основная группа 1 (n=30)	Основная группа 2 (n=30)	Контрольная группа 1 (n=30)	Общая выборка больных с ГБ	Контрольная группа 2 (n=30)
	r (коэффициент корреляции)				
Стадия ГАР	0,616	0,619	-	0,609	-
МКОЗ	0,482	0,546	0,233	0,442	0,032
ЦТХ	0,621	0,591	0,610	0,615	0,098
Общая VD	0,624	0,587	0,598	0,608	0,112
Общая PD	0,655	0,628	0,615	0,636	0,120
СФА	0,662	0,607	0,635	0,648	0,124

В таблице 4.10 представлены результаты оценки корреляционной связи между уровнем Д-димеров в слезной жидкости с офтальмологическими показателями у пациентов. Результаты корреляционного анализа выявили наличие корреляции средней силы между уровнем Д-димеров в слезной жидкости и офтальмоскопической стадией ГАР, а также показателями ОКТ и ОКТА. Наиболее высокие показатели коэффициента корреляции были определены в основной группе 2 у пациентов с 3-4 стадиями ГАР.

Таблица 4.10

Результаты оценки корреляционной связи между уровнем Д-димеров в слезной жидкости с офтальмологическими показателями у пациентов.

Клинические показатели	Уровень Д-димеров в слезной жидкости				
	Основная группа 1 (n=30)	Основная группа 2 (n=30)	Контрольная группа 1 (n=30)	Общая выборка больных с ГБ	Контрольная группа 2 (n=30)
	r (коэффициент корреляции)				
Стадия ГАР	0,284	0,335	-	0,308	-
МКОЗ	0,088	0,243	0,075	0,124	0,032
ЦТХ	0,294	0,346	0,211	0,308	0,067
Общая VD	0,314	0,319	0,224	0,296	0,094
Общая PD	0,328	0,377	0,302	0,344	0,102
СФА	0,335	0,362	0,318	0,336	0,115

§ 4.4. Обсуждение полученных результатов.

Полученные результаты показали, что при ГБ осложненной развитием ГАР, у пациентов имеют место значимы сдвиги уровней эндотелина-1 как в крови, так и в слезной жидкости. Результаты показали, что повышение уровня эндотелина-1 в крови ассоциировано с прогрессированием общего патологического процесса при ГБ. Повышение эндотелина-1 в слезной жидкости ассоциировано с прогрессированием тяжести ГАР, что было подтверждено результатами корреляционного анализа. При этом отдельно следует отметить, что достоверное повышение уровня эндотелина-1 в слезе было установлено у пациентов контрольной группы 1, у которых при наличии ГБ 1 стадии отсутствовали офтальмоскопические признаки ГАР. Это свидетельствует о том, что наряду с глубокими структурными изменениями на

уровне хориоидеи и микроциркуляторными нарушениями, выявленными на ОКТА, повышение уровня эндотелина-1 можно рассматривать в качестве еще одного индикатора или предиктора начала патологических изменений в сосудистой оболочке глазного яблока при АГ. В свою, очередь полученные результаты также доказывают роль эндотелиальной дисфункции на ранних стадиях развития ГАР.

Результаты оценки уровня Д-димеров в биологических жидкостях показали, что их роль является менее значимой. Относительно более высокие уровни и корреляционные связи с клиническими показателями были выявлены лишь в основной группе 2 у пациентов с 3-4 стадиями ГАР. Это, вероятно, обусловлено тем, что на этих стадиях ГАР более значима роль нарушений фибринолиза в нарушении микроциркуляции при патогенезе изменений глазного дна.

На основании полученных результатов и анализа данных существующей литературы была сформирована концепция патогенеза развития ГАР под влиянием повышенного уровня эндотелина-1 в крови. Схема патогенеза представлена на рисунке 4.3. Согласно разработанной концепции, под влиянием системной АГ происходит развитие первичной эндотелиальной дисфункции по вазомоторному типу в сосудах организма, в результате чего снижается выработка оксида азота NO и повышается выработка ряда биологически активных веществ, в том числе эндотелина-1, также обладающего вазоконстрикторным действием. Повышенный уровень эндотелина-1 приводит к последующей вазоконстрикции сосудов хориоидеи, что проявляется развитием застоя в ее микроциркуляторном русле, приводя к ишемии. В результате происходит утолщение сосудов хориоидеи в результате стаза, которое определяется на ОКТА.

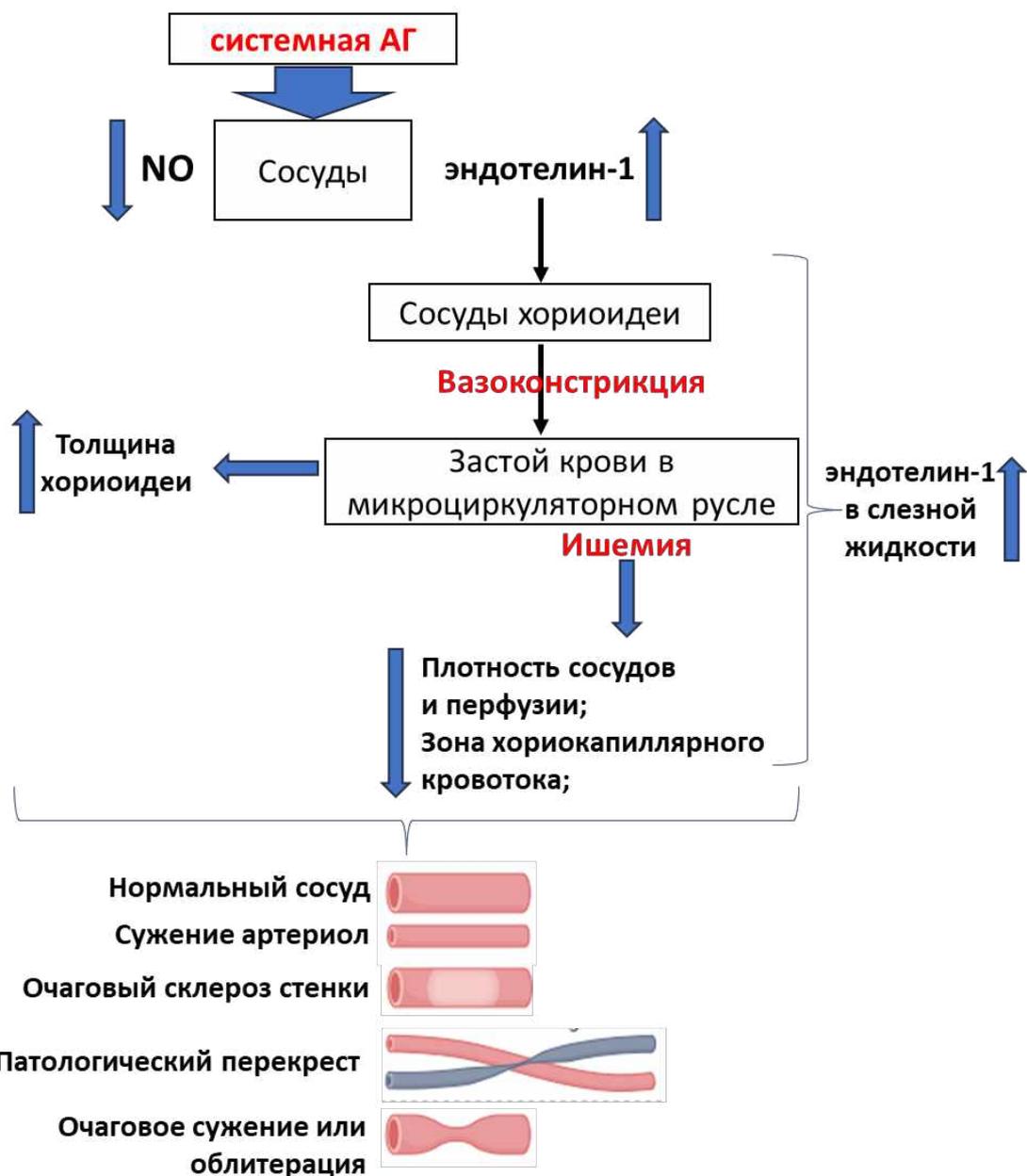
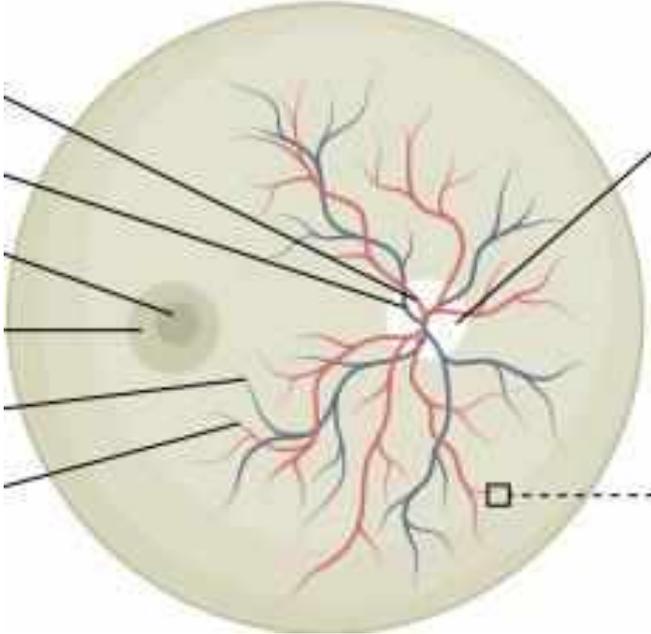
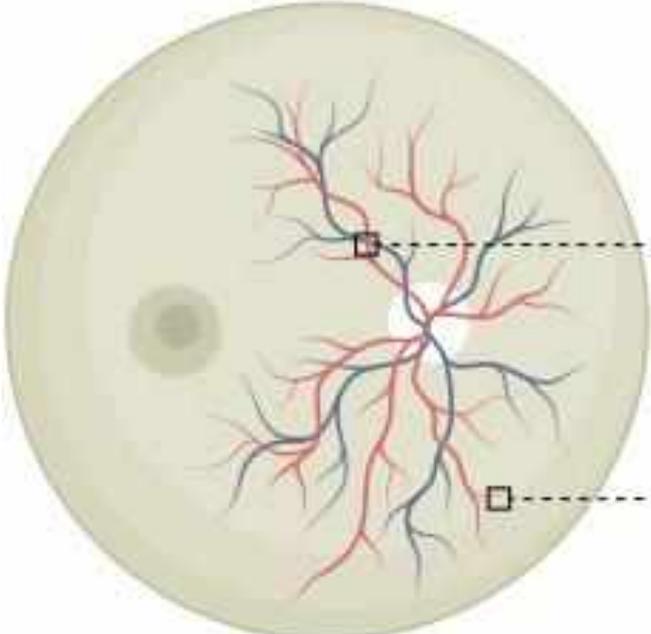
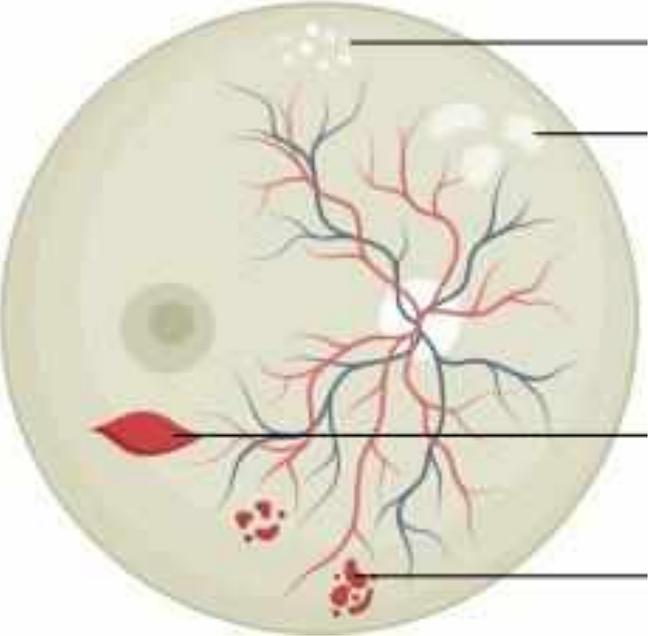
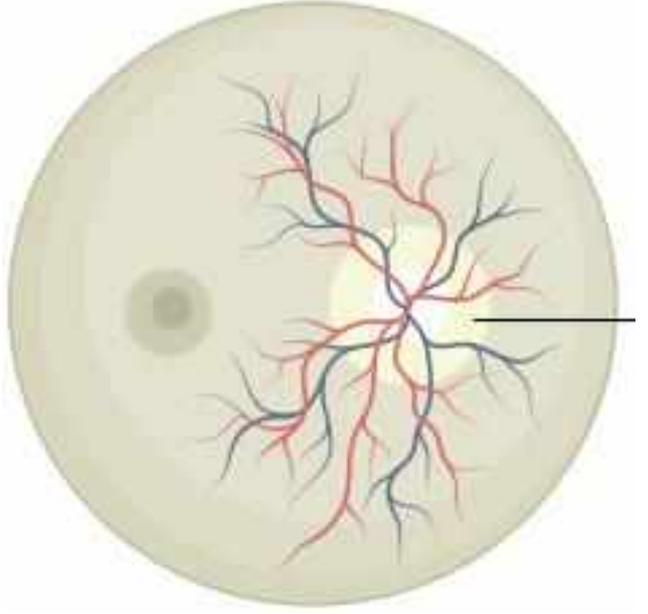


Рисунок 4.3. Разработанная схема патогенеза ГАР под влиянием повышенного уровня эндотелина-1.

Длительный застой крови в свою очередь приводит к ишемии, что проявляется снижением плотности сосудов и перфузии, а также уменьшением зоны хориокапиллярного кровотока на ОКТА. В результате указанных изменений происходит повышение уровня эндотелина-1 в составе слезной жидкости, что может служить индикатором патологического процесса. Ниже представлена схема последовательного развития патологического процесса при ГАР, которая

сформулирована на основании полученных результатов и анализа данных литературы с пересмотренным взглядом на участие в процессе эндотелина-1.

Патогенетические фазы ГАР	Патогенетические процессы
<p data-bbox="247 443 662 481">Вазоконстриктивная фаза</p>  <p>The diagram shows a cross-section of the eye with a network of red and blue vessels. A dashed box highlights a specific area of the vessel network.</p>	<p data-bbox="815 365 1350 808">Под влиянием повышенного уровня эндотелина-1 развивается вазомоторная форма эндотелиальной дисфункции, сперва затрагивающая сосуды хориоидеи, а затем сосуды сетчатки.</p> <p data-bbox="815 842 1350 1218">Клинически процесс может характеризоваться отсутствием изменений сосудов или наличие изменения калибра сосудов. Соответствует доклинической или 1 стадии ГАР</p>
<p data-bbox="284 1256 625 1294">Склеротическая фаза</p>  <p>The diagram shows a cross-section of the eye with a network of red and blue vessels. Two dashed boxes highlight areas of arteriovenous crossings and vessel wall sclerosis.</p>	<p data-bbox="815 1357 1350 1800">Под влиянием длительной вазоконстрикции и повышенного АД происходит появление патологического артериовенозного перекреста и развитие склероза стенок сосудов.</p> <p data-bbox="852 1834 1310 1872">Соответствует 2 стадии ГАР</p>

<p>Экссудативная фаза</p> 	<p>Развивается повышение проницаемости сосудов сетчатки в результате чего происходит образование кровоизлияний, твердых экссудатов и ватообразных очагов. Соответствует 3 стадии ГАР</p>
<p>Фаза гипертонической оптической нейропатии</p> 	<p>В результате присоединения повышенного внутричерепного давления к продолжающимся патологическим процессам развивается отек ДЗН</p>

Таким образом, полученные результаты убедительно доказывают, что исследование слезной жидкости имеет диагностическое и прогностическое значение при ГАР. В ходе исследования выявлено, что пациенты с

гипертонической артериальной реакцией (ГАР) часто сталкиваются с эндотелиальной дисфункцией, которая проявляется нарушением способности эндотелия к регуляции сосудистого тонуса и увеличением уровня эндотелина-1. Эти изменения коррелируют с тяжестью патологического процесса на глазном дне и в сосудистой оболочке глаза. Полученные результаты подтверждают, что уровень эндотелина-1 в сыворотке крови и слезной жидкости может служить маркерами, отражающими степень тяжести заболевания и прогноз его развития. Исследование этих показателей и анализ их динамики во времени могут быть полезны для определения наиболее эффективной стратегии лечения и оценки результатов терапии у пациентов с ГАР.

ГЛАВА V

РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

§ 5.1. Результаты оценки влияния гипотензивной терапии на динамику ГАР у пациентов.

Для оценки влияния различных групп гипотензивных препаратов на развитие и прогрессирования ГАР были отобраны пациенты основной группы 1 с 1-2 стадиями ГАР и контрольной группы 1, у которых была диагностирована ГБ 1 стадии без офтальмоскопических проявлений ГАР. На основании опроса пациентов и изучения их историй болезни пациенты были рандомизированы на 3 исследуемые подгруппы. Критерием разделения на подгруппы явился выбор гипотензивного препарата. По итогам анализа медикаментозной терапии АГ было сформировано 3 подгруппы в зависимости от приема одного из представителей 3 основных групп гипотензивных препаратов: ингибиторов АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II; β -адреноблокаторы; антагонисты кальция. При этом прием препаратов из группы диуретиков не являлся критерием для включения в отдельную группу поскольку они назначаются в качестве дополнительного препарата при АГ. Дозы гипотензивных препаратов подбирались врачами-кардиологами или терапевтами согласно стандартам лечения АГ. Обязательным условием включения в группу исследования на данном этапе являлся прием указанных препаратов на постоянной основе длительностью не менее 3 лет.

В результате для сравнительного анализа клинико-функциональных и лабораторных показателей ГАР было сформировано 3 группы:

группа 1: пациенты принимавшие препараты из группы ингибиторов АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА II) на постоянной основе сроком не менее 3 лет, n=104 (208 глаз);

группа 2: пациенты принимавшие препараты из группы β -адреноблокаторов на постоянной основе сроком не менее 3 лет, n=88 (176 глаза);

группа 3: пациенты принимавшие препараты из группы антагонистов кальция на постоянной основе сроком не менее 3 лет, n=42 (84 глаза).

На графике 5.1 представлено распределение стадий ГАР на глазах у пациентов в исследуемых группах в зависимости от гипотензивной терапии. Из данных графика видно, что у пациентов, которые принимали препараты из группы ингибиторов АПФ или БРА II отмечалась наиболее высокая доля случаев с отсутствием офтальмоскопических проявлений ГАР на глазах – 43,2%, а также наименьшая доля случаев с офтальмоскопическими признаками 2 стадии ГАР. В группах 2 и 3 отмечалась обратная тенденция.

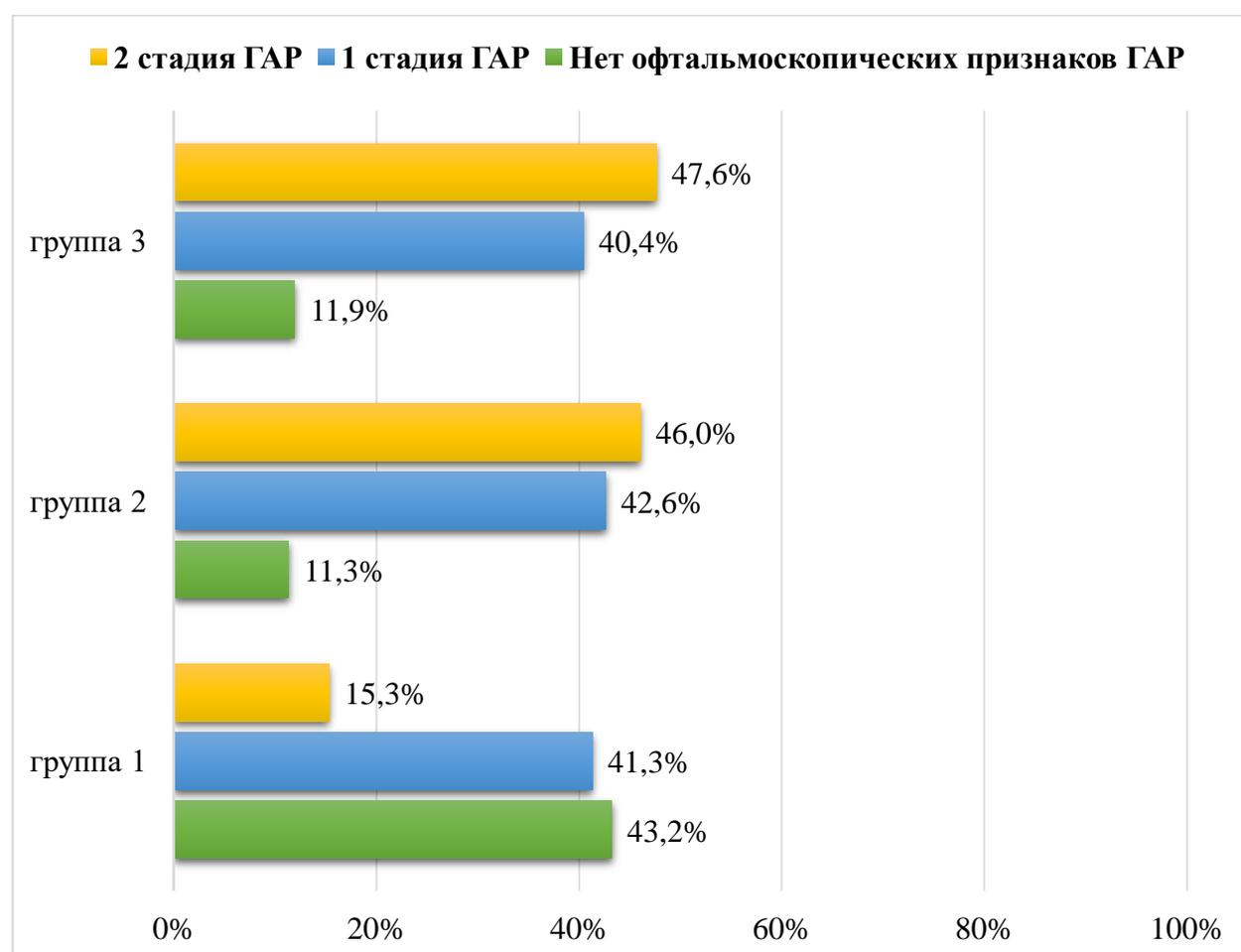


Рисунок 5.1. Распределение стадий ГАР на глазах пациентов в исследуемых группах в зависимости от вида гипотензивной терапии.

Сравнительный анализ основных показателей ОКТ и ОКТА, информативность которых была показана в отношении тяжести ГАР, показал, что в группе 1 у пациентов, принимавших длительно гипотензивные препараты из группы ингибиторов АПФ и БРА были отмечены более низкие показатели ЦТХ и более высокие показатели общей плотности сосудов и перфузии, а также площади зоны хориокапиллярного кровотока.

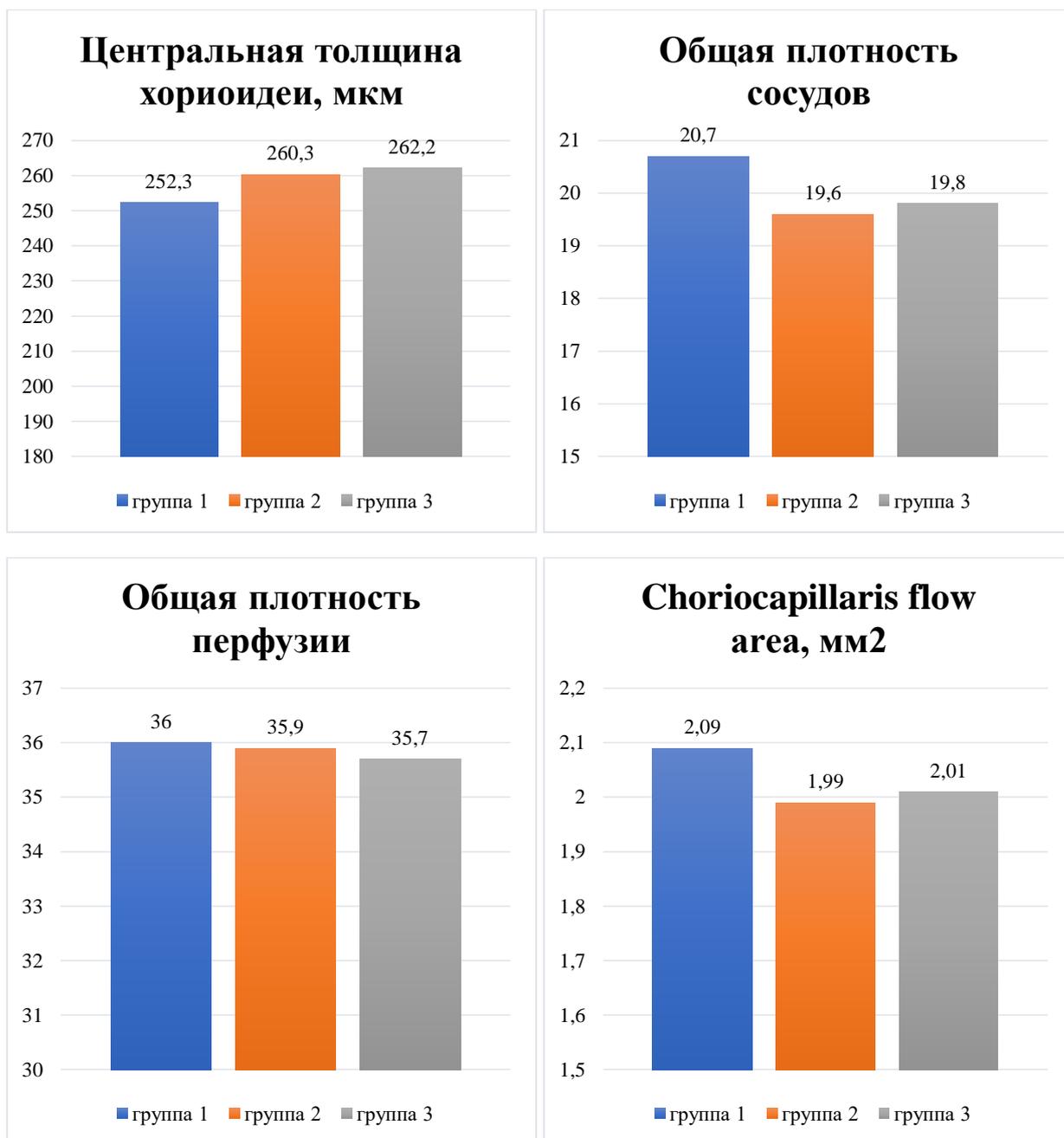


Рисунок 5.2. Сравнительный анализ показателей ОКТ и ОКТА на глазах у пациентов в исследуемых группах в зависимости от вида гипотензивной терапии.

В последующем проводился анализ лабораторных показателей в виде анализа уровня эндотелина-1 в крови и слезной жидкости у пациентов, у которых проводилось определение данного показателя на соответствующем этапе.

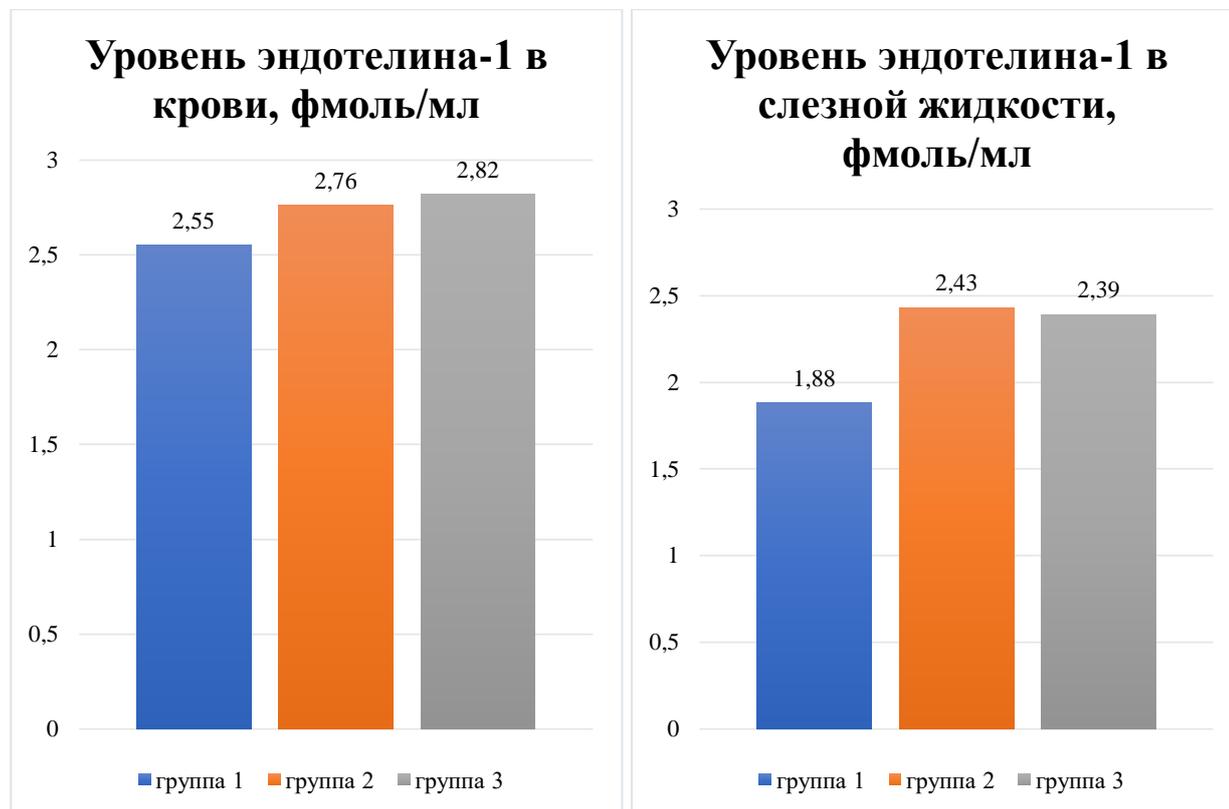


Рисунок 5.3. Сравнительный анализ уровня эндотелина-1 в крови и слезной жидкости у пациентов в исследуемых группах в зависимости от вида гипотензивной терапии.

На рисунке 5.3 представлены результаты сравнительного анализа уровня эндотелина-1 в крови и слезной жидкости у пациентов в исследуемых группах в зависимости от вида гипотензивной терапии. Результаты показали, что у пациентов группы, принимавших в течение длительного времени препараты из группы ингибиторов АПФ и БРА, отмечался более низкий уровень эндотелина-1 как в крови, так и в слезной жидкости в сравнении с показателями пациентов, которые принимали препараты из группы β -адреноблокаторов и антагонистов кальция.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у длительный прием гипотензивных препаратов из групп ингибиторов АПФ и БРА II был ассоциирован у пациентов с менее выраженными проявлениями ГАР в сравнении с пациентами, которые использовали в качестве основной гипотензивной терапии препараты из группы β -адреноблокаторов и антагонистов кальция. Данный факт был подтвержден как менее низкой доле глаз с 1-2 стадиями ГАР в группе 1, так и более близким к нормативным значениям показателям ОКТ и ОКТА, которые сопряжены с тяжестью ГАР. Также свидетельством положительного влияния длительного приема именно препаратов из групп ингибиторов АПФ и БРА II являлись более высокие уровни эндотелина-1 в крови и слезной жидкости пациентов.

Указанное благоприятное влияние препаратов из групп ингибиторов АПФ и БРА II на течение ГАР объясняется их способностью воздействовать на нейрогуморальную регуляцию путем снижения концентрации эндотелина-1 в плазме крови и как следствие дальнейшее снижение его в слезной жидкости. Указанный процесс осуществляется за счет 2 основных механизмов: торможении активности АПФ при приеме ингибиторов АПФ и БРА приводит к снижению уровня прямых стимуляторов образования эндотелина – ангиотензина II и катехоламинов, а его синтез может подавляться в результате повышения концентрации кининов и простаглицлина.

Таким образом, результаты исследований показывают, что наиболее предпочтительным выбором при гипотензивной терапии при ГБ в плане влияния на развитие и течение ГАР являются препараты из группы ингибиторов АПФ и БРА II.

**§ 5.2. Результаты оценки эффективности консервативных методов
лечения ГАР.**

**5.2.1. Обоснование предложенной схемы консервативной терапии при
ГАР.**

На основании анализа полученных результатов исследования, а также существующих литературных данных для пациентов с различными стадиями ГАР была предложена патогенетическая схема лечения ГАР:

<p>0 ст. (отсутствие офтальмоскопических проявлений ГАР) при наличии признаков хориоидальной ишемии на ОКТ и ОКТА</p>	<p>Стандартная медикаментозная терапия ГБ с выбором гипотензивного препарата из группы ингибиторов АПФ или БРА II.</p> <p>Специальная схема консервативной терапии ГАР: Сермион - по 5 мг 2 раза в день в течение 1 месяца; Детралекс - по 1000 мг 1 раз в день в течение 1 месяца повтор курса каждые 3-6 месяцев.</p>
<p>1-2 стадии ГАР</p>	<p>Стандартная медикаментозная терапия ГБ с выбором гипотензивного препарата из группы ингибиторов АПФ или БРА II.</p> <p>Специальная схема консервативной терапии ГАР: Бетаксоллол - по 1 капле 1 раз в день в течение 1 месяца. Ницерголин - по 10 мг 3 раза в день в течение 2 месяцев. Диосмин - по 1000 мг 2 раза в день в течение 2 месяцев. повтор курса каждые 6 месяцев.</p>

<p>3-4 стадии ГАР Без признаков отека макулы, отека ДЗН или диффузного отека сетчатки</p>	<p>Стандартная медикаментозная терапия ГБ с выбором гипотензивного препарата из группы ингибиторов АПФ или БРА II.</p> <p>Специальная схема консервативной терапии ГАР: Ницерголин по 30 мг 3 раза в день в течение 2 месяцев Диосмин 1000 мг 2 раза в день в течение 2 месяцев.</p> <p>FDP (D-Фруктозо-1,6-дифосфата тринатриевой соли 5г) 5.0 в/в кап в течение 5 дней.</p> <p>Нуклео и Холина альфосцерат по 1 капсуле 2 раза в день в течение 1 месяца.</p>
<p>3-4 стадии ГАР С признаками отека макулы, отека ДЗН или диффузного отека сетчатки</p>	<p>Стандартная медикаментозная терапия ГБ с выбором гипотензивного препарата из группы ингибиторов АПФ или БРА II.</p> <p>Специальная схема консервативной терапии ГАР: Ницерголин по 30 мг 3 раза в день в течение 2 месяцев Диосмин 1000 мг 2 раза в день в течение 2 месяцев.</p> <p>FDP 5.0 в/в кап в течение 5 дней.</p> <p>Уридин и Холина альфосцерат по 1 капсуле 2 раза в день в течение 1 месяца.</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p style="text-align: center;">Лазерное лечение</p>

Выбор препарата Ницерголин (Сермион) был обусловлен тем, что он обладает избирательной спазмолитической активностью в отношении сосудов сетчатки и хориоидеи, что позволяет воздействовать на один из основных патогенетических механизмов ГАР, вазоконстрикцию. Кроме того, была

неоднократно доказана эффективность данного препарата при заболеваниях зрительного нерва ишемического генеза.

Выбор препарата Диосмин (Детралекс) был обусловлен тем, что он является избирательным венотоником, применение которого способствует повышению тонуса вен сетчатки и улучшению кровообращения.

Бетоптик был включен в комплекс лечения ГАР с целью его положительного влияния на перфузию сетчатки, зрительного нерва и хориоидеи, поскольку результаты ОКТ и ОКТА показали снижение показателей перфузии.

Выбор препаратов FDP (D-Фруктозо-1,6-дифосфата тринатриевой соли 5г), Уридин (Нуклео) и Холина альфосцерат (Глиатилин) а был продиктован их выраженным нейротрофическим действием, необходимость которого подтвердили данные ОКТ в виде истончения комплекса GCIPL, то есть поражения слоя ганглиозных клеток сетчатки.

Таким образом была разработана специальная система консервативной терапии при ГАР в зависимости от ее стадий.

5.2.2. Результаты оценки эффективности предложенных схем консервативного лечения у пациентов с доклинической стадией ГАР.

На этапе оценки эффективности предложенных схем консервативной терапии у пациентов в каждой исследуемой группе проводилось разделение на 2 однородные подгруппы, в одной из которых пациентам, помимо стандартной гипотензивной терапии, назначалось специальная консервативное лечение по предложенной схеме.

В начале проводилась оценка эффективности схемы консервативной терапии в контрольной группе 1 у пациентов с ГБ 1 ст без офтальмоскопических признаков ГАР. Для этого пациенты были разделены на

2 однородные по полу и возрасту подгруппы по 17 пациентов (34 глаза) в каждой (таб. 5.1).

Таблица 5.1

**Исследуемые подгруппы пациентов с ГБ 1 стадии без
офтальмоскопических признаков ГАР.**

Основная подгруппа (n=27, 54 глаза)	Контрольная подгруппа (n=27, 54 глаза)
<p>Стандартная медикаментозная терапия ГБ с выбором гипотензивного препарата из группы ингибиторов АПФ или БРА II.</p> <p>Специальная схема консервативной терапии ГАР:</p> <p>Ницерголин - по 5 мг 2 раза в день в течение 1 месяца; Диосмин - по 1000 мг 1 раз в день в течение 1 месяца</p> <p>повтор курса каждые 3-6 месяцев.</p>	<p>Продолжение стандартной медикаментозной терапии ГБ</p>

Длительность динамического наблюдения за пациентами составила 2 года. За первую точку наблюдения были взяты данные первичного офтальмологического обследования, а также результаты оценки уровня эндотелина-1 в слезной жидкости у 15 пациентов в каждой подгруппе. Повторное обследование было проведено через 2 года, в ходе которого также было проведено повторное исследование уровня эндотелина-1 в слезной жидкости у 15 пациентов в каждой подгруппе.

На рисунке 5.4 представлено распределение стадий ГАР на глазах пациентов по результатам офтальмологического обследования через 2 года. Из данных графика видно, что на глазах пациентов в контрольной группе произошло значительное прогрессирование патологического процесса, что привело к развитию офтальмоскопических признаков ГАР 1-2 стадии почти в

исследуемых 50% глаз. При этом в основной группе наблюдалось прогрессирование патологического процесса лишь на 20,5% глаз, в остальных случаях манифестации офтальмоскопических симптомов ГАР не наблюдалось.

В таблице 5.2 приведена динамика основных показателей ОКТ и ОКТА, отражающих состояние хориоидального и ретинального кровотока.

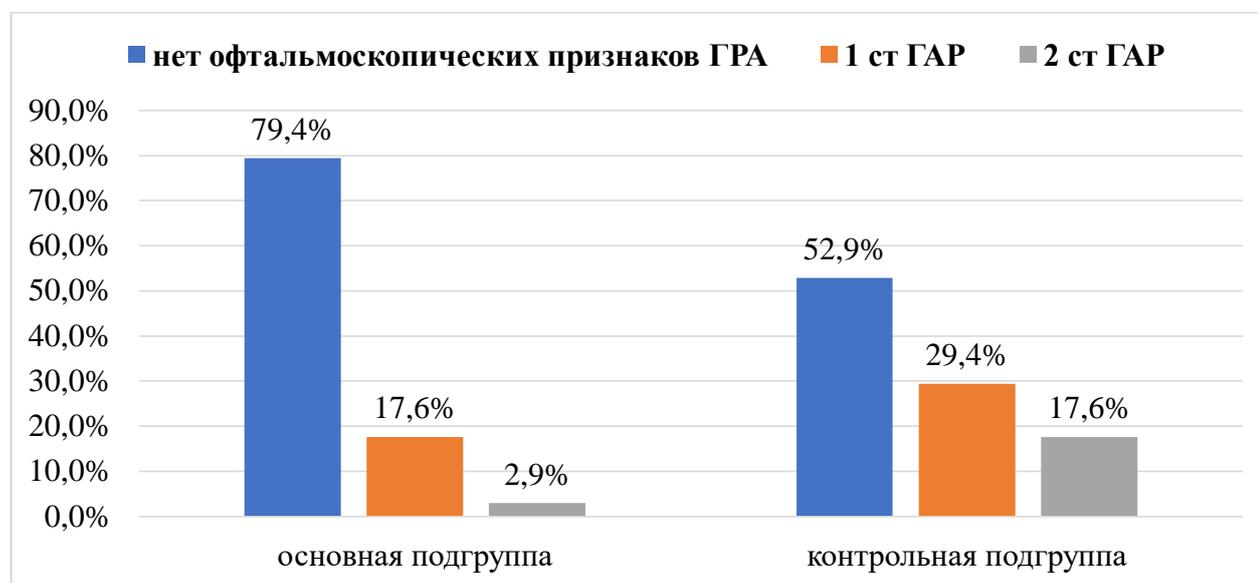


Рисунок 5.4. Распределение стадий ГАР на глазах пациентов по результатам офтальмологического обследования через 2 года.

Таблица 5.2

Результаты сравнительного анализа показателей ОКТ и ОКТА-признаков в исследуемых группах в динамике.

Показатели	Основная подгруппа (n=27, 54 глаза)		Контрольная подгруппа (n=27, 54 глаза)	
	До лечения	Через 2 года	До лечения	Через 2 года
ЦТХ, мкм	246,3±12,2	232,1±7,8 [^]	244,7±11,1	262,6±10,4
ГС-IPL, мкм	84,5±3,4	82,6±2,6	84,8±3,4	79,8±3,4
Общая PD	36,4±1,2	38,2±1,1 [^]	36,3±1,1	35,5±0,9
СФА, мм ²	2,02±0,09	2,12±0,04 [^]	2,01±0,07	1,95±0,05

*- достоверно по отношению к показателям до лечения при $p < 0,05$;

[^]- достоверно по отношению к аналогичному показателю контрольной группы при $p < 0,05$.

Из таблицы видно, что в основной группе под влиянием терапии наблюдалась положительная динамика в отношении показателей ЦТХ, общей PD и CFA. При этом снижение показателя толщины комплекса GC-IPL было значительно менее выраженным в сравнении с аналогичной динамикой в контрольной группе. В контрольной группе, в свою очередь, отмечалось дальнейшее увеличение показателя ЦТХ, а также снижение показателей общей PD и CFA. В результате между аналогичными показателями ЦТХ, общей PD и CFA через 2 года наблюдения в 2 группах определялись статистически значимые различия ($p < 0,05$).

В таблице 5.3 представлены результаты сравнительного анализа уровня эндотелина-1 в слезной жидкости в исследуемых группах в динамике. Результаты показали, что в основной группе наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня эндотелина-1 в слезной жидкости. В контрольной группе наблюдалась противоположная картина с повышением среднего уровня эндотелина-1 в слезной жидкости.

Таблица 5.3

Результаты сравнительного анализа уровня эндотелина-1 в слезной жидкости в исследуемых группах в динамике.

Показатели	Основная подгруппа (n=15, 15 глаз)		Контрольная подгруппа (n=15, 15 глаз)	
	До лечения	Через 2 года	До лечения	Через 2 года
Эндотелин-1, фмоль/мл	1,76±0,34	0,84±0,16* [^]	1,74±0,38	2,48±0,32

*- достоверно по отношению к показателям до лечения при $p < 0,05$;

[^]- достоверно по отношению к аналогичному показателю контрольной группы при $p < 0,05$.

Таким образом, результаты исследования показывают, что в течение 2-летнего наблюдения динамики патологического процесса на глазах с доклинической стадией ГАР у пациентов основной группы отмечалась положительная динамика, подтвержденная данными офтальмоскопического исследования, данными ОКТ, ОКТА, а также достоверным снижением уровня эндотелина-1 в слезной жидкости.

Клинические примеры

Пример 1. Пациентка М-ва, 56 лет, обратилась в клинику с жалобами на периодическое затуманивание зрения и «мушки перед глазами» (10.2018 г.). Жалобы связывает с повышением АД. АГ страдает в течение 7 лет. Для коррекции АД принимает регулярно Бисопролол 2,5 мг в сутки и Эналаприл по 5 мг 2 раза в сутки.

Диагноз: ГБ 2 ст. АГ 1 ст. Риск III.

Назначен офтальмологический осмотр.

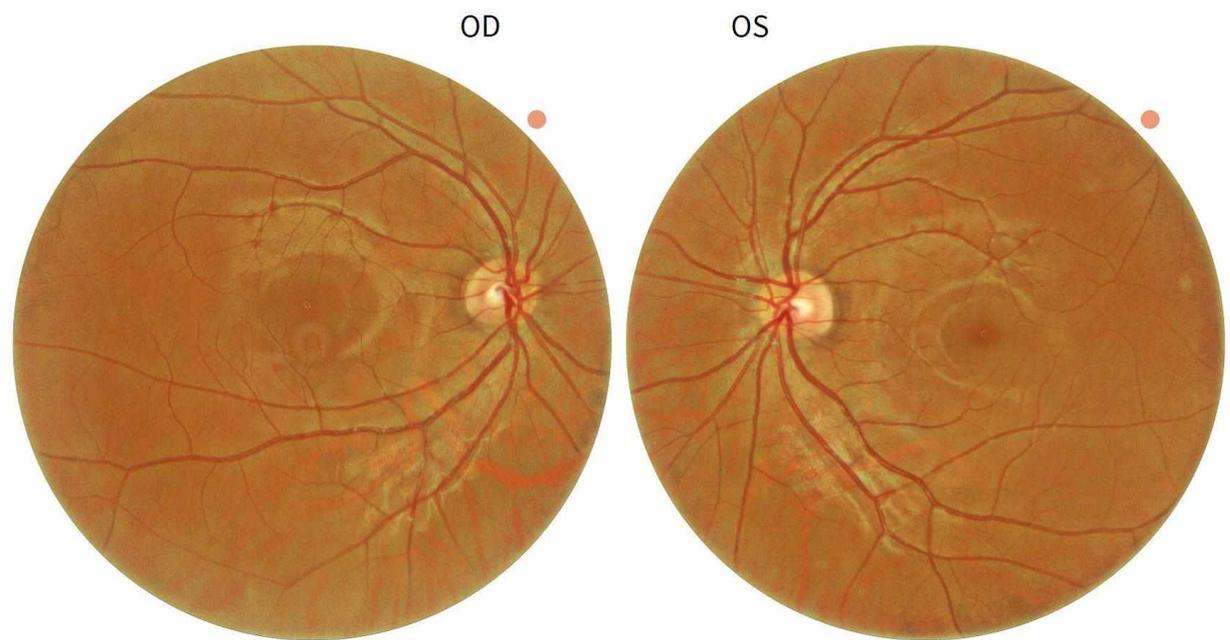
Данные объективного исследования.

VISUS (МКОЗ): OD/OS – 0,9/1,0

ВГД (по Гольдману): OD/OS – 11/10 мм рт ст

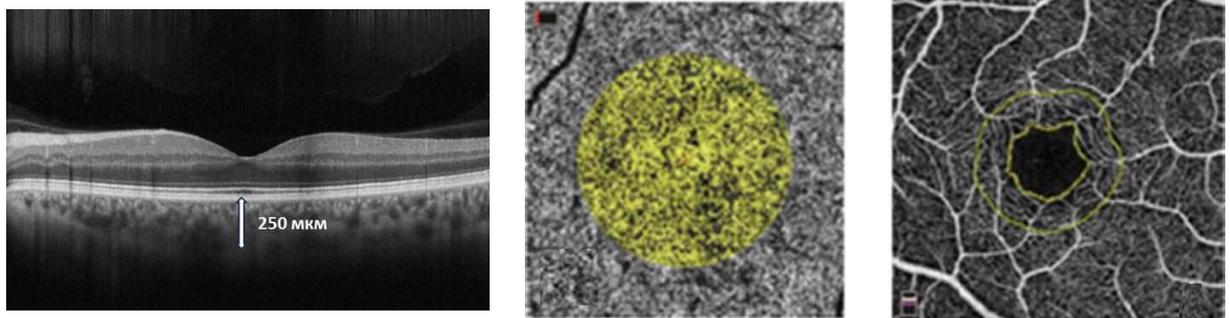
Передний отрезок: OU: роговица прозрачная, чувствительность сохранена, передняя камера средней глубины, содержимое прозрачное, хрусталик – прозрачный.

Глазное дно: OU: ДЗН бледно-розовый, границы четкие, ПД – 0,3. Калибр сосудов не изменен. Макуло-фовеальный рефлекс сохранен. В области экватора и периферии сетчатки признаков патологии не выявлено.



ОКТ: В области макулы признаков патологии не выявлено. Морфометрические показатели: ЦТС – 230 мкм; ЦТХ – 245 мкм; GC-IPL – 84 мкм; pRNFL – 97 мкм.

ОКТА: Центральная VD – 10; Внутренняя VD – 21; Общая VD – 21; Центральная PD – 17; Внутренняя PD – 38; Общая PD – 35; CFA – 2,05 мм²; ФАЗ – 0,16 мм².



Результаты лабораторных исследований: уровень эндотелина-1 в слезной жидкости – 1,75 фмоль/мл.

Заключение:

OU: Признаков гипертонической ангиопатии не выявлено (по Кейт-Вагенеру-Баркеру).

OU: Гипертоническая хориоидопатия 1 степени. (по показателю ЦТХ).

ОУ: 1 стадия, начальная ишемия сетчатки, обусловленная ГБ (по функциональной классификации ГАР на основании показателей ОКТА).

Назначенное лечение: продолжать гипотензивную терапию Бисопролол 2,5 мг в сутки и Эналаприл по 5 мг 2 раза в сутки. Ницерголин - по 5 мг 2 раза в день в течение 1 месяца; Диосмин - по 1000 мг 1 раз в день в течение 1 месяца повтор курса каждые 3-6 месяцев.

Повторный осмотр (11.2020 г.).

На фоне гипотензивной терапии АД стабильное (120/80 мм рт ст). Эпизодов острых ассоциированной патологии не наблюдалось.

Данные объективного исследования.

VISUS (МКОЗ): OD/OS – 0,9/1,0

Глазное дно: ОУ: ДЗН бледно-розовый, границы четкие, ПД – 0,3. Калибр сосудов не изменен. Макуло-фовеальный рефлекс сохранен. В области экватора и периферии сетчатки признаков патологии не выявлено.

ОКТ: В области макулы признаков патологии не выявлено. Морфометрические показатели: ЦТС – 232 мкм; ЦТХ – 236 мкм; GC-IPL – 83 мкм; pRNFL – 96 мкм.

ОКТА: Центральная VD – 11; Внутренняя VD – 23; Общая VD – 23; Центральная PD – 19; Внутренняя PD – 41; Общая PD - 38; CFA – 2,15 мм²; ФАЗ – 0,15 мм².

Результаты лабораторных исследований: уровень эндотелина-1 в слезной жидкости – 0,92 фмоль/мл.

Заключение:

ОУ: Признаков гипертонической ангиопатии не выявлено (по Кейт-Вагенеру-Баркеру). Признаков гипертонической хориоидопатии не выявлено (по показателю ЦТХ). Признаков ишемии сетчатки, обусловленной ГБ (по функциональной классификации ГАР на основании показателей ОКТА) не выявлено.

Пример 2. Пациентка С-ва, 54 лет, обратилась в клинику с жалобами на периодическое затуманивание зрения и «мушки перед глазами» (08.2019 г.). Жалобы связывает с повышением АД. АГ страдает в течение 6 лет. Для коррекции АД принимает регулярно Амлодипин 5 мг 1 раз в сутки.

Диагноз: ГБ 2 ст. АГ 1 ст. Риск III.

Назначен офтальмологический осмотр.

Данные объективного исследования.

VISUS (МКОЗ): OD/OS – 1,0/1,0

ВГД (по Гольдману): OD/OS – 12/11 мм рт ст

Передний отрезок: OU: роговица прозрачная, чувствительность сохранена, передняя камера средней глубины, содержимое прозрачное, хрусталик – прозрачный.

Глазное дно: OU: ДЗН бледно-розовый, границы четкие, ПД – 0,4. Калибр сосудов не изменен. Макуло-фовеальный рефлекс сохранен. В области экватора и периферии сетчатки признаков патологии не выявлено.

ОКТ: В области макулы признаков патологии не выявлено. Морфометрические показатели: ЦТС – 232 мкм; ЦТХ – 243 мкм; GC-IPL – 85 мкм; pRNFL – 98 мкм.

ОКТА: Центральная VD – 10; Внутренняя VD – 21; Общая VD – 21; Центральная PD – 17; Внутренняя PD – 39; Общая PD – 37; CFA – 2,08 мм²; ФАЗ – 0,15 мм².

Результаты лабораторных исследований: уровень эндотелина-1 в слезной жидкости – 1,74 фмоль/мл.

Заключение:

OU: Признаков гипертонической ангиопатии не выявлено (по Кейт-Вагенеру-Баркеру).

OU: Гипертоническая хориоидопатия 1 степени. (по показателю ЦТХ).

ОУ: 1 стадия, начальная ишемия сетчатки, обусловленная ГБ (по функциональной классификации ГАР на основании показателей ОКТА).

Назначенное лечение: продолжать гипотензивную терапию.

Повторный осмотр (10.2021 г.).

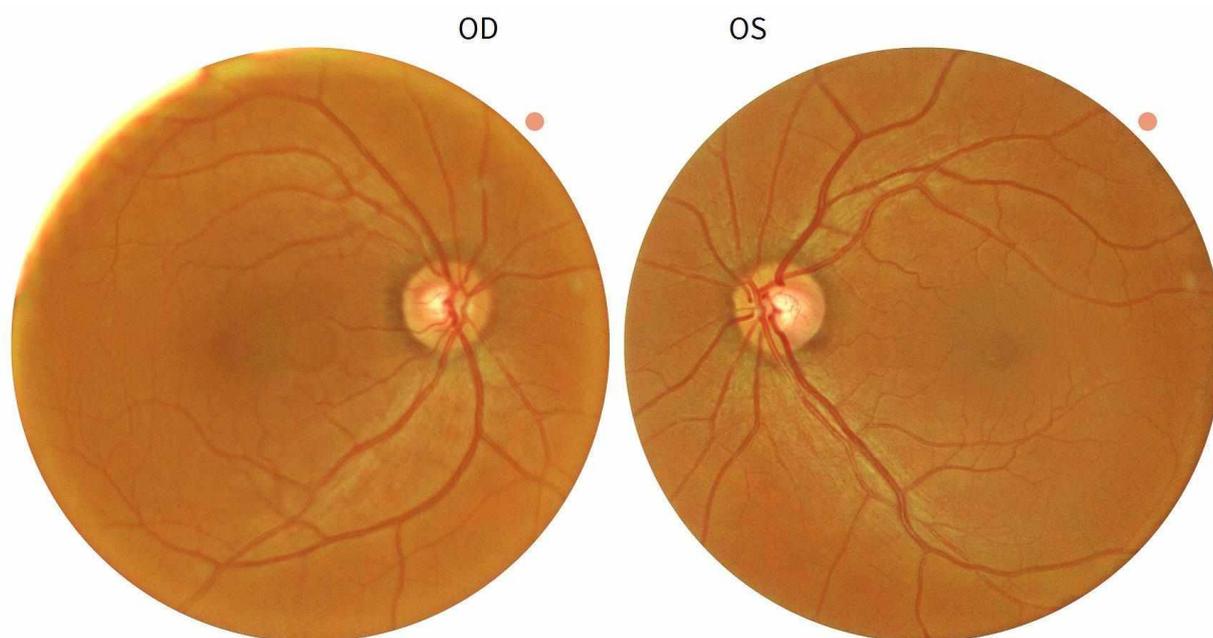
На фоне гипотензивной терапии АД стабильное (120/80 мм рт ст).

Данные объективного исследования.

VISUS (МКОЗ): OD/OS – 0,9/1,0

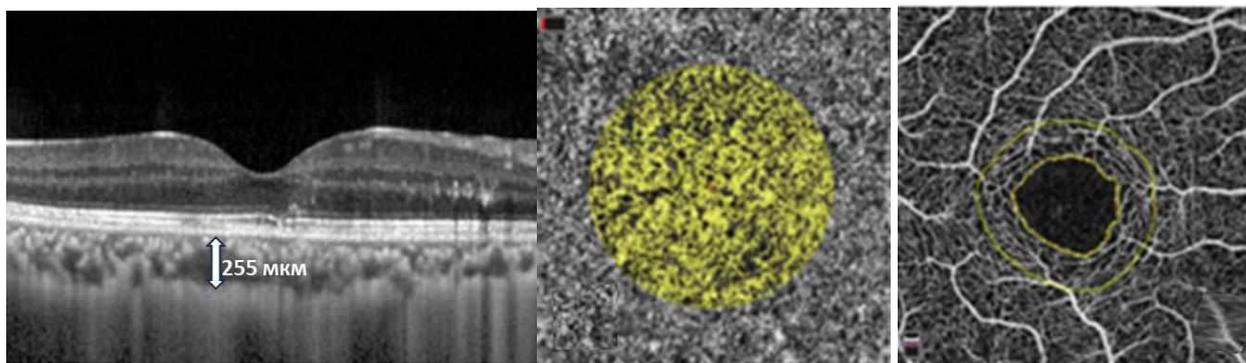
Глазное дно: ОУ: ДЗН бледно-розовый, границы четкие, ПД – 0,3.

Артерии сужены, вены расширены. Определяется патологическая извитость. Макуло-фовеальный рефлекс сохранен. В области экватора и периферии сетчатки признаков патологии не выявлено.



ОКТ: В области макулы признаков патологии не выявлено.

Морфометрические показатели: ЦТС – 233 мкм; ЦТХ – 258 мкм; GC-IPL – 82 мкм; pRNFL – 95 мкм.



ОКТА: Центральная VD – 9,7; Внутренняя VD – 21; Общая VD – 20;
Центральная PD – 16; Внутренняя PD – 37; Общая PD - 35; CFA – 1,95 мм²;
ФАЗ – 0,18 мм².

Результаты лабораторных исследований: уровень эндотелина-1 в слезной жидкости – 2,32 фмоль/мл.

Заключение:

OU: ГАР 1 стадии (по Кейт-Вагенеру-Баркеру).

OU: Гипертоническая хориоидопатия 2 степени. (по показателю ЦТХ).

OU: 2 стадия, выраженная ишемия сетчатки, обусловленная ГБ (по функциональной классификации ГАР на основании показателей ОКТА).

5.2.3. Результаты оценки эффективности предложенных схем консервативного лечения у пациентов с 1-2 стадиями ГАР.

Проводилась оценка эффективности схемы консервативной терапии в основной группе 1 у пациентов с ГАР 1-2 стадий. Для этого пациенты были разделены на 2 однородные по полу и возрасту подгруппы по 45 пациентов (90 глаза) в каждой (таб. 5.4).

Длительность динамического наблюдения за пациентами составила 2 года. За первую точку наблюдения были взяты данные первичного офтальмологического обследования, а также результаты оценки уровня эндотелина-1 в слезной жидкости у 15 пациентов в каждой подгруппе. Повторное обследование было проведено через 2 года, в ходе которого также

было проведено повторное исследование уровня эндотелина-1 в слезной жидкости у 15 пациентов в каждой подгруппе.

Таблица 5.4

Исследуемые подгруппы пациентов 1-2 стадиями ГАР.

Основная подгруппа (n=45, 90 глаза)	Контрольная подгруппа (n=45, 90 глаза)
<p>Стандартная медикаментозная терапия ГБ с выбором гипотензивного препарата из группы ингибиторов АПФ или БРА II.</p> <p>Специальная схема консервативной терапии ГАР:</p> <p>Бетаксолол - по 1 капле 1 раз в день в течение 1 месяца.</p> <p>Ницерголин - по 10 мг 3 раза в день в течение 2 месяцев.</p> <p>Диосмин - по 1000 мг 2 раза в день в течение 2 месяцев.</p> <p>повтор курса каждые 6 месяцев.</p>	<p>Продолжение стандартной медикаментозной терапии ГБ</p>

На рисунке 5.5 представлено распределение стадий ГАР на глазах пациентов по результатам офтальмологического обследования через 2 года. Из данных графика видно, что на глазах пациентов в контрольной группе произошло значительное прогрессирование патологического процесса, что привело к развитию офтальмоскопических признаков ГАР 3-4 стадии почти в исследуемых 42,2% глаз. При этом в основной группе наблюдалось прогрессирование патологического процесса лишь на 16,6% глаз, в остальных случаях манифестации офтальмоскопических симптомов ГАР не наблюдалось.

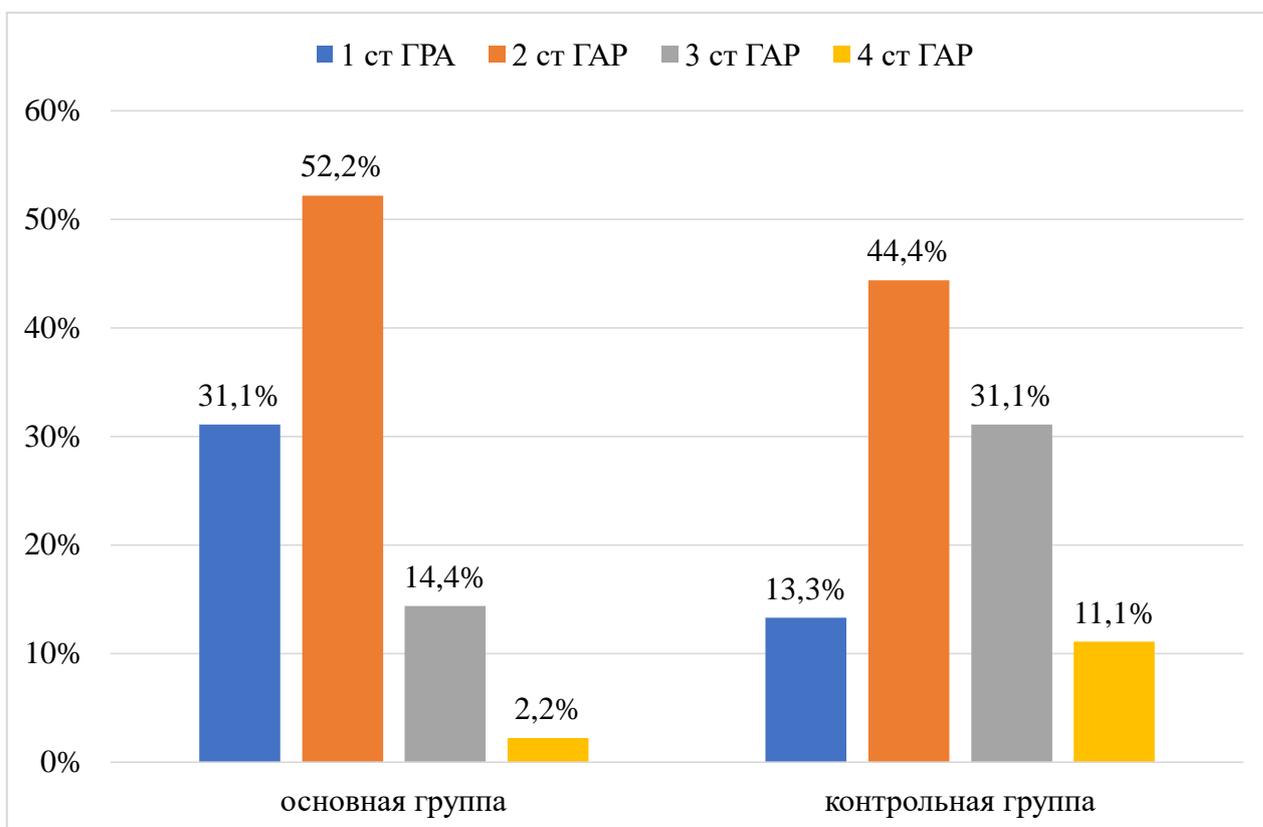


Рисунок 5.5. Распределение стадий ГАР на глазах пациентов по результатам офтальмологического обследования через 2 года.

В таблице 5.5 приведена динамика основных показателей ОКТ и ОКТА, отражающих состояние хориоидального и ретинального кровотока. Из таблицы видно, что в основной группе под влиянием терапии наблюдалась положительная динамика в отношении показателей ЦТХ, общей PD и CFA. При этом снижение показателя толщины комплекса GC-IPL было значительно менее выраженным в сравнении с аналогичной динамикой в контрольной группе. В контрольной группе, в свою очередь, отмечалось дальнейшее увеличение показателя ЦТХ, а также снижение показателей общей PD и CFA. В результате между аналогичными показателями ЦТХ, общей PD и CFA через 2 года наблюдения в 2 группах определялись статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Таблица 5.5

Результаты сравнительного анализа МКОЗ, показателей ОКТ и ОКТА-признаков в исследуемых группах в динамике.

Показатели	Основная подгруппа (n=45, 90 глаза)		Контрольная подгруппа (n=45, 90 глаза)	
	До лечения	Через 2 года	До лечения	Через 2 года
МКОЗ, вдали	0,76±0,12	0,78±0,11	0,76±0,12	0,67±0,14
ЦТС, мкм	243,5±29,6	241,1±14,4	245,4±30,2	287,8±24,6
ЦТХ, мкм	263,4±23,4	250,2±11,3 [^]	266,2±21,4	289,5±12,5
ГС-IPL, мкм	80,4±5,1	80,1±3,7	80,1±4,5	76,9±4,3
Общая PD	35,3±2,4	36,2±1,12 [^]	35,2±2,5	32,6±0,92
СФА, мм ²	1,94±0,08	2,02±0,05 [^]	1,95±0,09	1,84±0,06

*- достоверно по отношению к показателям до лечения при $p < 0,05$;

[^]- достоверно по отношению к аналогичному показателю контрольной группы при $p < 0,05$.

Таблица 5.6

Результаты сравнительного анализа уровня эндотелина-1 в слезной жидкости в исследуемых группах в динамике.

Показатели	Основная подгруппа (n=15, 15 глаз)		Контрольная подгруппа (n=15, 15 глаз)	
	До лечения	Через 2 года	До лечения	Через 2 года
Эндотелин-1, фмоль/мл	2,51±0,26	1,46±0,22* [^]	2,53±0,29	2,65±0,35

*- достоверно по отношению к показателям до лечения при $p < 0,05$;

[^]- достоверно по отношению к аналогичному показателю контрольной группы при $p < 0,05$.

В таблице 5.6 представлены результаты сравнительного анализа уровня эндотелина-1 в слезной жидкости в исследуемых группах в динамике. Результаты показали, что в основной группе наблюдалось достоверное

($p < 0,05$) снижение уровня эндотелина-1 в слезной жидкости. В контрольной группе наблюдалась противоположная картина с повышением среднего уровня эндотелина-1 в слезной жидкости.

Таким образом, результаты исследования показывают, что в течение 2-летнего наблюдения динамики патологического процесса на глазах с 1-2 стадиями ГАР у пациентов основной группы отмечалась положительная динамика, подтвержденная данными офтальмоскопического исследования, данными ОКТ, ОКТА, а также достоверным снижением уровня эндотелина-1 в слезной жидкости.

Клинические примеры

Пример 3. Пациент Н-в, 63 года, обратился в клинику с жалобами на периодическое затуманивание зрения и «мушки перед глазами» (12.2018 г.). Жалобы связывает с повышением АД. ГБ страдает в течение 10 лет. Для коррекции АД принимает регулярно Амлодипин 10 мг 1 раз в сутки.

Диагноз: ГБ 3 ст. АГ 1 ст. Риск IV.

Назначен офтальмологический осмотр.

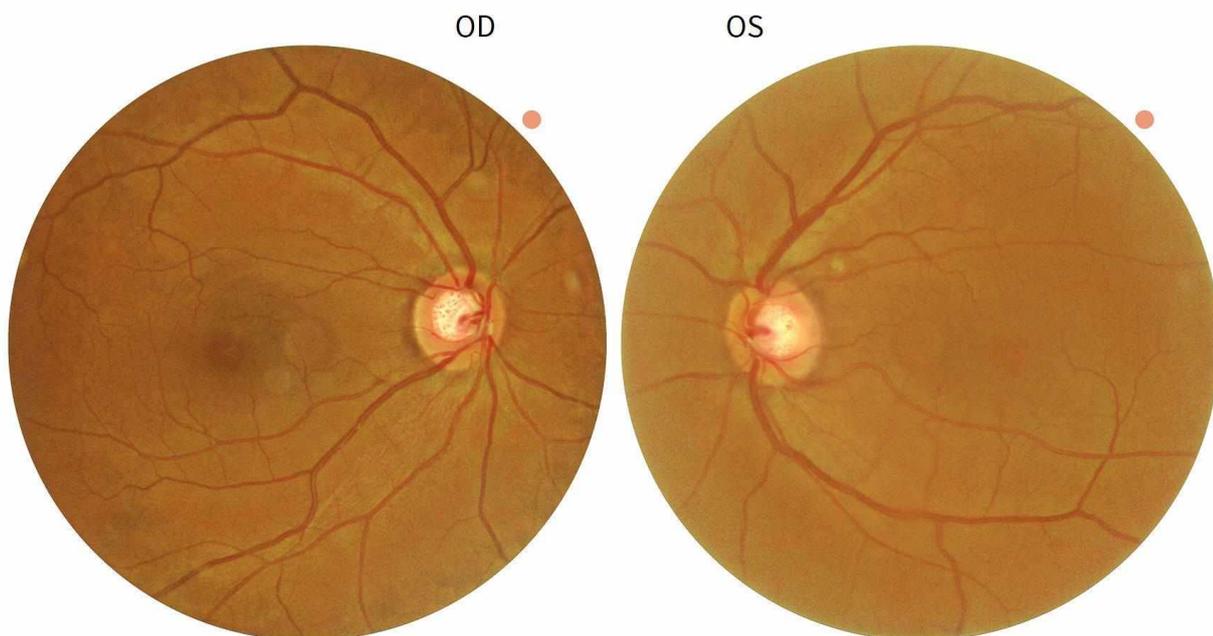
Данные объективного исследования.

VISUS (МКОЗ): OD/OS – 0,8/0,8

ВГД (по Гольдману): OD/OS – 10/12 мм рт ст

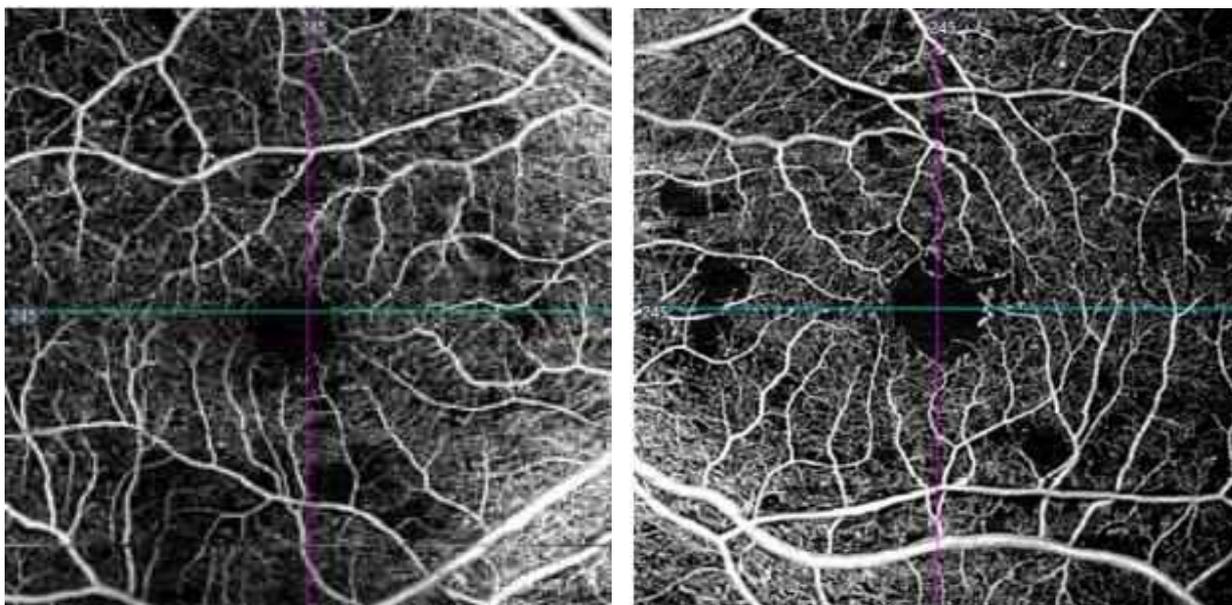
Передний отрезок: OU: роговица прозрачная, чувствительность сохранена, передняя камера средней глубины, содержимое прозрачное, хрусталик – прозрачный.

Глазное дно: OU: ДЗН бледно-розовый, границы четкие, ПД – 0,4. Артерии сужены, вены расширены. Определяется патологическая извитость вен, с-м Салюса-Гунна 2 ст. Расширение светового рефлекса от сосудов. Имеются участки облитерации артериол. Макуло-фовеальный рефлекс сохранен. В области экватора и периферии сетчатки признаков патологии не выявлено.



ОКТ: В области макулы признаков патологии не выявлено.
Морфометрические показатели: ЦТС – 240 мкм; ЦТХ – 260 мкм; GC-IPL – 82 мкм; pRNFL – 97 мкм.

ОКТА: Центральная VD – 9,5; Внутренняя VD – 20; Общая VD – 19;
Центральная PD – 15; Внутренняя PD – 36; Общая PD - 35; CFA – 1,95 мм²;
ФАЗ – 0,19 мм².



Результаты лабораторных исследований: уровень эндотелина-1 в слезной жидкости – 2,5 фмоль/мл.

Заключение:

OU: ГАР 2 стадии (по Кейт-Вагенеру-Баркеру).

OU: Гипертоническая хориоидопатия 2 степени. (по показателю ЦТХ).

OU: 2 стадия, выраженная ишемия сетчатки, обусловленная ГБ (по функциональной классификации ГАР на основании показателей ОКТА).

Назначенное лечение: гипотензивная терапия Лозартан 50 мг 1 раз в сутки; Амлодипин 5 мг 1 раз в сутки (постоянно); Бетаксоллол - по 1 капле 1 раз в день в течение 1 месяца; Ницерголин - по 10 мг 3 раза в день в течение 2 месяцев; Диосмин - по 1000 мг 2 раза в день в течение 2 месяцев. Повтор курса каждые 6 месяцев.

Повторный осмотр (01.2021 г.).

На фоне гипотензивной терапии АД стабильное (120/80 мм рт ст).

Данные объективного исследования.

VISUS (МКОЗ): OD/OS – 0,9/1,0

Глазное дно: OU: ДЗН бледно-розовый, границы четкие, ПД – 0,4. Артерии сужены, вены расширены. Определяется патологическая извитость вен, с-м Салюса-Гунна 2 ст. Расширение светового рефлекса от сосудов. Имеются участки облитерации артериол. Макуло-фовеальный рефлекс сохранен. В области экватора и периферии сетчатки признаков патологии не выявлено.

ОКТ: В области макулы признаков патологии не выявлено. Морфометрические показатели: ЦТС – 239 мкм; ЦТХ – 249 мкм; GC-IPL – 81 мкм; pRNFL – 94 мкм.

ОКТА: Центральная VD – 10; Внутренняя VD – 21; Общая VD – 20; Центральная PD – 17; Внутренняя PD – 38; Общая PD - 37; CFA – 2,02 мм²; ФАЗ – 0,18 мм².

Результаты лабораторных исследований: уровень эндотелина-1 в слезной жидкости – 1,5 фмоль/мл.

Заключение:

OU: ГАР 1 стадии (по Кейт-Вагенеру-Баркеру).

OU: Гипертоническая хориоидопатия 2 степени. (по показателю ЦТХ).

OU: 1 стадия, начальная ишемия сетчатки, обусловленная ГБ (по функциональной классификации ГАР на основании показателей ОКТА).

Пример 4. Пациент А-в, 65 лет, обратился в клинику с жалобами на периодическое затуманивание зрения и «мушки перед глазами» (04.2020 г.). Жалобы связывает с повышением АД. ГБ страдает в течение 12 лет. Для коррекции АД принимает регулярно Амлодипин 10 мг 1 раз в сутки.

Диагноз: ГБ 3 ст. АГ 2 ст. Риск IV.

Назначен офтальмологический осмотр.

Данные объективного исследования.

VISUS (МКОЗ): OD/OS – 0,9/0,8

ВГД (по Гольдману): OD/OS – 11/11 мм рт ст

Передний отрезок: OU: роговица прозрачная, чувствительность сохранена, передняя камера средней глубины, содержимое прозрачное, хрусталик – прозрачный.

Глазное дно: OU: ДЗН бледно-розовый, границы четкие, ПД – 0,3. Артерии сужены, вены расширены. Определяется патологическая извитость вен, с-м Салюса-Гунна 1 ст. Расширение светового рефлекса от сосудов. Имеются участки облитерации артериол. Макуло-фовеальный рефлекс сохранен. В области экватора и периферии сетчатки признаков патологии не выявлено.

ОКТ: В области макулы признаков патологии не выявлено. Морфометрические показатели: ЦТС – 243 мкм; ЦТХ – 258 мкм; GC-IPL – 84 мкм; pRNFL – 98 мкм.

ОКТА: Центральная VD – 9,7; Внутренняя VD – 21; Общая VD – 20;
Центральная PD – 16; Внутренняя PD – 37; Общая PD - 36; CFA – 1,99 мм²;
ФАЗ – 0,17 мм².

Результаты лабораторных исследований: уровень эндотелина-1 в
слезной жидкости – 2,45 фмоль/мл.

Заключение:

OU: ГАР 2 стадии (по Кейт-Вагенеру-Баркеру).

OU: Гипертоническая хориоидопатия 1 степени. (по показателю
ЦТХ).

OU: 2 стадия, выраженная ишемия сетчатки, обусловленная ГБ (по
функциональной классификации ГАР на основании показателей ОКТА).

Назначенное лечение: продолжать гипотензивную терапию.

Повторный осмотр (04.2022 г.).

На фоне гипотензивной терапии АД стабильное (130/80 мм рт ст).

Данные объективного исследования.

VISUS (МКОЗ): OD/OS – 0,7/0,8

Глазное дно: OU: ДЗН бледно-розовый, границы четкие, ПД – 0,3.
Артерии сужены, вены расширены. Определяется патологическая
извитость вен, с-м Салюса-Гунна 2 ст. Расширение светового рефлекса от
сосудов. Имеются участки облитерации артериол. Макуло-фовеальный
рефлекс сохранен. В области экватора и периферии сетчатки признаков
патологии не выявлено.

ОКТ: В области макулы признаков патологии не выявлено.
Морфометрические показатели: ЦТС – 245 мкм; ЦТХ – 282 мкм; GC-IPL –
82 мкм; pRNFL – 95 мкм.

ОКТА: Центральная VD – 9,4; Внутренняя VD – 20; Общая VD – 19;
Центральная PD – 15; Внутренняя PD – 35; Общая PD - 34; CFA – 1,86 мм²;
ФАЗ – 0,16 мм².

Результаты лабораторных исследований: уровень эндотелина-1 в слезной жидкости – 2,6 фмоль/мл.

Заключение:

OU: ГАР 2 стадии (по Кейт-Вагенеру-Баркеру).

OU: Гипертоническая хориоидопатия 2 степени. (по показателю ЦТХ).

OU: 2 стадия, выраженная ишемия сетчатки, обусловленная ГБ (по функциональной классификации ГАР на основании показателей ОКТА).

5.2.4. Результаты оценки эффективности комплексного лечения у пациентов с 3-4 стадиями ГАР.

Разделение на исследуемые подгруппы представлено в таблице 5.7. Длительность динамического наблюдения за пациентами группы 1 составила 2 года. За первую точку наблюдения были взяты данные первичного офтальмологического обследования, а также результаты оценки уровня эндотелина-1 в слезной жидкости у 15 пациентов в данной группе. Повторное обследование было проведено через 2 года, в ходе которого также было проведено повторное исследование уровня эндотелина-1 в слезной жидкости у 15 пациентов в группе.

В таблице 5.8 приведена динамика основных клинико-лабораторных показателей. Из таблицы видно, что в группе 1 под влиянием терапии наблюдалась достоверная положительная динамика ($p < 0,05$) в отношении показателей ЦТХ, общей PD и CFA. При этом снижение показателя толщины комплекса GC-IPL было значительно менее выраженным и статистически недостоверным. Результаты также показали, что у пациентов на фоне консервативной терапии также наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня эндотелина-1 в слезной жидкости.

Таблица 5.7

Исследуемые подгруппы пациентов с 3-4 стадиями ГАР.

Группа 1 (n=28, 32 глаза)	Группа 2 (n=16, 20 глаз)	Группа 3 (n=10, 10 глаз)
3-4 ст ГАР без признаков отека макулы, отека ДЗН или неоваскуляризации	4 ст ГАР с признаками отека макулы, отека ДЗН или неоваскуляризации	
<p>Стандартная медикаментозная терапия ГБ с выбором гипотензивного препарата из группы ингибиторов АПФ или БРА II.</p> <p>Специальная схема консервативной терапии ГАР: Ницерголин по 30 мг 3 раза в день в течение 2 месяцев Диосмин 1000 мг 2 раза в день в течение 2 месяцев. FDP 5.0 в/в кап в течение 5 дней. Уридин и Холина альфосцерат по 1 капсуле 2 раза в день в течение 1 месяца.</p>	<p>Консервативная терапия + Панретинальная лазерная коагуляция (с использованием зеленого лазера)</p>	<p>Консервативная терапия + ИВЛП (Для антиVEGF-терапии использовался препарат препарат «Визью» («Novartis», Швейцария) - бролуцизумаб. Препарат применяли в дозе 0,2 мл (2,0 мг))</p>

Таблица 5.8

Результаты сравнительного анализа МКОЗ, показателей ОКТ и ОКТА-признаков в группе 1 в динамике.

Показатели	До лечения	Через 2 года
МКОЗ, вдали	0,68±0,12	0,74±0,11
ЦТС, мкм	293,7±15,5	260,6±12,2*
ЦТХ, мкм	295,5±10,5	269,2±11,2*
GC-IPL, мкм	77,8±3,8	76,1±3,5
Общая PD	32,1±0,94	34,8±0,75*
СФА, мм ²	1,82±0,06	1,93±0,08*
Эндотелин-1, фмоль/мл	2,84±0,32	1,88±0,38*

*- достоверно по отношению к показателям до лечения при $p < 0,05$;

Результаты динамического наблюдения за результатами комплексного лечения использованием различных видов лечения в группах 2 и 3 приведены на графиках на рисунке 5.6.

Из графиков видно, что в обеих группах наблюдалась положительная показателей МКОЗ как вдали, так и вблизи. При этом в обеих группах зафиксировано достоверное ($p < 0,05$) увеличение МКОЗ через 15 месяцев наблюдения. Статистически значимых различий между конечными средними показателями МКОЗ в исследуемых группах не установлено.

Длительность динамического наблюдения составила 15 месяцев. В группе 1 после проведения 2-3 сеансов лазерного лечения пациенты продолжали лечение по соответствующей схеме консервативной терапии (таб. 5.7).

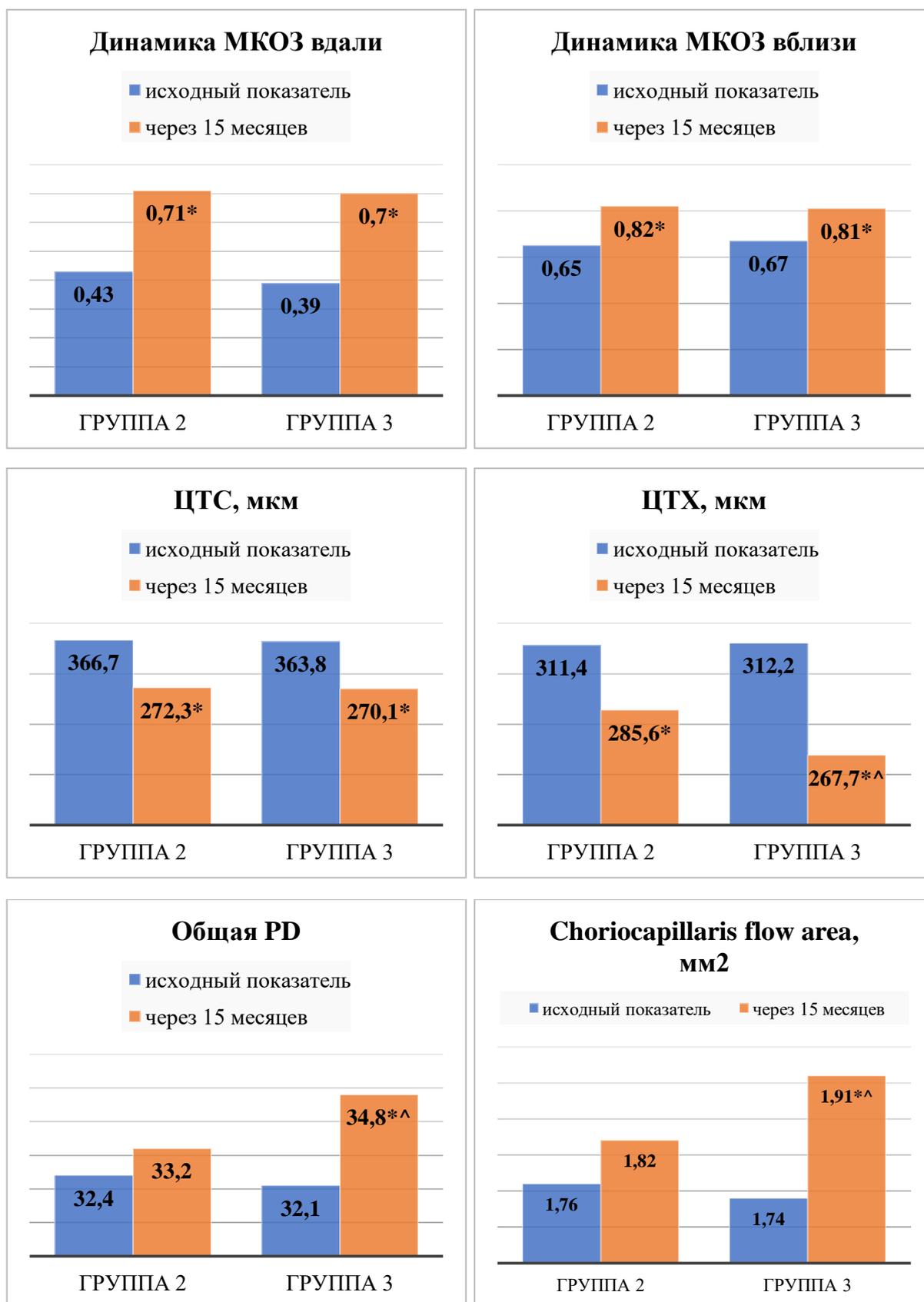


Рисунок 5.6. Динамика основных клинико-функциональных показателей у пациентов на фоне комплексного лечения в группах 2 и 3.

(*-достоверно по отношению к исходному показателю ($p < 0,05$);

[^]-достоверно по отношению к аналогичному показателю группы 2 ($p < 0,05$)).

Поскольку при 4 стадии ГАР имело место развитие макулярного отека или значительного скопления субретинальной жидкости, при динамическом наблюдении проводилась оценка показателя ЦТС. Результаты исследований показали, что в обеих исследуемых группах наблюдалась положительная показателей ЦТС. При этом в обеих группах зафиксировано достоверное ($p < 0,05$) уменьшение показателя, что свидетельствует о снижении отека или объема субретинальной жидкости через 15 месяцев наблюдения. Статистически значимых различий между конечными средними показателями ЦТС в исследуемых группах не установлено. Это свидетельствует о том, что оба вида лазерного воздействия, как ПРЛК, так и ИВЛП (ингибиторов ангиогенеза) являются эффективным дополнительным методом лечения при 4 стадии ГАР.

Динамическая оценка показателя ЦТХ показала, что несмотря на то, что в обеих группах отмечалось достоверное ($p < 0,05$) снижение толщины хориоидеи, в группе 3 конечный средний показатель был более приближенным к нормальным значениям и был достоверно ниже в сравнении с аналогичным показателем группы 2.

Оценка показателей ОКТА, характеризующих состояние хориоретинального кровообращения, показала, что в динамике в группе не было установлено статистически достоверных изменений показателей в сравнении с исходными показателями, несмотря на некоторую положительную динамику. В группе 3 же установлено достоверное ($p < 0,05$) повышение показателей общей плотности перфузии и зоны хориокапиллярного кровотока. Это свидетельствует о том, что ИВЛП в

качестве дополнения к консервативной терапии оказывает выраженное положительное влияние на хориоретинальное кровообращение при 4 стадии ГАР. Данный факт подтверждает преимущество данного вида лечения при ГАР в долгосрочной перспективе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время глаз считается одним из основных органов-мишеней при АГ, учитывая специфичность офтальмоскопических проявлений, которые имеют прогностическое значение. Хотя в диагностике гипертонии имеется широкий спектр методов, включая анализ гемодинамики, микроциркуляции и состояния сосудистого эндотелия, а также биохимических и реологических характеристик крови, исследование состояния зрительной системы и выявление критериев гипертонической ретинопатии имеют особое значение.

Существует множество клинических классификаций гипертонической ретинопатии, основанных на офтальмоскопических данных, но они не всегда способны выявить изменения в глазном дне, обусловленные уровнем артериального давления, и не отражают функциональное состояние сетчатки. Поэтому поиск методов ранней диагностики гипертонической ретинопатии, включая анализ функциональных симптомов, предшествующих офтальмоскопическим проявлениям артериальной гипертензии, остается актуальной задачей.

Глаз является единственным органом в человеческом организме, где изменения в кровеносных сосудах, вызванные системной гипертонией, могут быть непосредственно изучены *in vivo*. Эти изменения имеют существенную связь с сердечно-сосудистыми, цереброваскулярными и другими системными заболеваниями. Пациенты с атеросклеротическими изменениями и тяжелой гипертонической ретинопатией находятся в повышенном риске развития коронарной болезни, периферической сосудистой болезни, инсульта и деменции. Офтальмологи должны быть знакомы с симптомами и признаками гипертонической ретинопатии, так как они имеют короткосрочные и долгосрочные связи с клиническим состоянием пациентов и их смертностью. Кроме того, скрининг на

гипертоническую ретинопатию может помочь выделить пациентов, нуждающихся в более интенсивном лечении, от тех, у кого это не требуется.

Существующие классификации и методы диагностики гипертонической ретинопатии ограничены изменчивостью. Поэтому необходимо разработать стандартизированную фотографическую классификацию признаков гипертонической ретинопатии, аналогичную классификации ETDRS для сахарного диабета. С использованием новых технологий, таких как ОКТ и ОКТА можно разработать новую инструментальную классификацию, которая стала бы объективным и количественным методом оценки этого важного заболевания. Эти методы могут быть полезными для выявления субклинических изменений в микроциркуляции сетчатки, вызванных гипертонией, и отражающих вовлечение других важных органов.

Обзор литературы показал, что гипертоническая ретинопатия имеет сложный патогенез, в котором, возможно, участвует несколько процессов повреждения, включая неоваскуляризацию. Повреждение микрососудов может оставаться незамеченным при обычном ретинальном исследовании. Однако использование оптической когерентной томографии (ОКТ) начинает выявлять ее, в особенности в случаях, когда развивающаяся неоваскуляризация может стать объектом терапии при гипертонической ретинопатии.

В связи с выше изложенным, целью исследования стала разработка дифференцированного подхода к раннему выявлению, ведению и лечению изменений сетчатки при артериальной гипертензии с учетом морфофункциональных параметров сетчатки и иммунобиохимических маркеров крови и слезной жидкости.

Для достижения цели было отобрано 144 пациентов (242 глаз) с признаками гипертонической ангиоретинопатии 1-4 стадий, проходивших лечение в терапевтическом отделении городской клинической больницы г. Самарканда, в терапевтическом отделении клиники СамГМУ и в отделении артериальной гипертензии Самаркандского филиала РСНПМЦК (Республиканского Специализированного Научно-Практического Медицинского Центра Кардиологии) за период 2010-2022 годов.

Критерием отбора стало наличие признаков изменений глазного дна по классификации Кейт-Вагенера-Баркера (1939 г.).

Данная выборка была рандомизирована впоследствии на 2 группы:

- основная группа 1 – 90 пациентов (180 глаз) с 1 и 2 стадией гипертонической ангиоретинопатии;
- основная группа 2 – 54 пациента (62 глаза) с 3 и 4 стадиями гипертонической ангиоретинопатии.

Также для исследования были сформированы две контрольной группы:

- контрольная группа 1, она включала 34 пациентов (68 глаз) с ГБ 1 стадии (согласно рекомендациям, ВОЗ и Европейского общества кардиологов (ЕОК)) без изменений на глазном дне по классификации Кейт-Вагенеру-Баркера.
- контрольная группа 2, она включала 30 пациентов (60 глаз), без признаков ГБ (согласно рекомендациям, ВОЗ и Европейского общества кардиологов (ЕОК)) и без характерных изменений на глазном дне.

Исследование включало этапы поперечного и продольного исследований. На этапе поперечного исследования проводился сравнительный анализ общих клинических признаков тяжести ГБ, частота офтальмоскопических проявлений ГАР, функциональных показателей органа зрения, морфометрических показателей на основании ОКТ,

состояния микроциркуляции в сетчатке на основании ОКТА. Также этот этап включал сравнительный анализ показателей ЭТ-1 и Д-димеров в крови и слезной жидкости пациентов в качестве биомаркеров тяжести гипертонической ангиоретинопатии. Третьим звеном исследования на поперечном этапе стала оценка корреляции тяжести ГАР с клиническими признаками тяжести ГБ, показателями ОКТ, показателями ОКТА, уровнем эндотелина-1 и Д-димеров в крови и слезной жидкости.

Также этап поперечного исследования включал анализ общей гипотензивной терапии и рандомизацию в зависимости от группы гипотензивных средств на 3 группы. В дальнейшем в этих группах проводился сравнительный анализ стадирования ГАР, функциональных показателей органа зрения, морфометрических показателей на основании ОКТ, состояния микроциркуляции в сетчатке на основании ОКТА, оценку уровня эндотелина-1 и Д-димеров в крови, а также оценку уровня эндотелина-1 и Д-димеров в слезной жидкости.

Этап продольного исследования включал анализ 2-летней динамики патологического процесса у пациентов в основных группах 1 и 2, а также контрольной группе 1, каждая из которых была разделена на 2 подгруппы (основную и контрольную) для оценки эффективности предложенных схем специфического лечения ГАР. Схемы лечения подробно описаны в главе 5. Также на этом этапе исследования проводился сравнительный анализ эффективности традиционной ПРЛК с использованием зеленого лазера и ИВЛП в качестве дополнительного метода лечения при ГАР 3-4 стадий с развитием МО, отека ДЗН и неоваскуляризации.

Распространенность стадий ГБ в исследуемых основных группах 1 и 2 характеризовалась тем, что стадии гипертонической ангиоретинопатии имели корреляцию со стадиями основного патологического процесса при ГБ, о чем свидетельствовала тенденция к более частой встречаемости 3-4

стадий гипертонической ангиоретинопатии у пациентов с 3 стадией ГБ. Результаты исследования показали существование синергической связи между тяжестью поражений глазного дна при ГБ, основными факторами риска и поражением органов-мишеней, что свидетельствует о том, что тяжесть гипертонической ангиоретинопатии может являться индикатором или предиктором развития тяжелых ассоциированных осложнений при ГБ. Данная связь может быть использована и в обратном направлении для прогнозирования развития более тяжелых форм поражения глазного дна при ГБ в случаях более выраженного поражения органов-мишеней или наличии основных факторов риска.

При анализе качественных показателей ОКТ в большинстве случаев были выявлены очаговые изменения, соответствующие обнаруженным ранее при проведении офтальмоскопии. Гиперрефлективные очаги в наружных слоях сетчатки по данным ОКТ соответствовали чаще всего очагам отложения твердых экссудатов по данным офтальмоскопии, участки утолщения слоя нервных волокон – локализации «ватобразных» очагов. При анализе количественных показателей проводился сравнительный анализ с учетом контрольной группы 2 с пациентами без АГ. По результатам исследования было показано, что в основной группе 1 на глазах с 1-2 ст. ГАР были определены более низкие показатели толщины хориоидеи в сравнении с показателями глаз с 3-4 стадиями ГАР, в которой средние показатели были наиболее высокими. При этом статистически достоверные различия в исследуемых группах были выявлены также при сравнении двух контрольных групп ($p < 0,05$). Это свидетельствовало о том, что показатель ЦТХ изменялся на глазах у пациентов с начальной стадией ГБ, когда нет значительных симптомов поражения органов-мишеней, в том числе офтальмоскопических симптомов ГАР. Между исследуемыми группами имелись некоторые различия в показателях толщины $pRNFL$ и

GC-IPL, хотя статистической достоверности между ними выявлено не было. В обоих случаях имеется тенденция к снижению толщины слоя ганглиозных клеток сетчатки и их аксонов в слое нервных волокон с повышением стадии ГАР, что свидетельствует о развитии нейродегенеративного процесса на фоне АГ.

При анализе показателей ОКТА проводилась оценка количественных показателей плотности сосудов (VD) и плотности перфузии (PD). Результаты показали, что средние значения выше указанных показателей были выше в основных группах с ГАР в сравнении с контрольными группами. При этом статистически достоверные различия ($p < 0,05$) определялись при сравнении показателей общей VD и PD в контрольной группе 1 и контрольной группе 2. То есть показатели плотности сосудов и перфузии на глазах пациентов с начальной стадией ГБ без офтальмоскопических симптомов ГАР были достоверно ниже аналогичных показателей глаз здоровых лиц без АГ. В связи с этим, указанные ОКТА-признаки также являются достаточно информативным индикатором наличия глубоких изменений в микроциркуляторном русле сетчатки при ГБ. Более выраженные и статистически достоверные результаты были выявлены при сравнении средних показателей CFA. Результаты показали, что достоверные различия ($p < 0,05$) были обнаружены не только между средними показателями основной группы 2 и контрольными группами, но и между контрольной группой 1 и контрольной группой 2. Это также свидетельствует о том, что показатель CFA, оценивающий показатель кровотока в хориокапиллярах является чувствительным индикатором для определения начальных этапов патологического процесса в сосудистой оболочке глазного яблока при ГБ до манифестации типичных сосудистых офтальмоскопических симптомов.

На основании полученных результатов была разработана и предложена специальная классификация гипертонической хориоидопатии (ГХП) на основании показателя центральной толщины хориоидеи (ЦТХ), определенного по данным ОКТ. Особенности данной классификации является то, что показатель ЦТХ должен определяться при помощи соответствующего метода только при использовании ОКТ, работающих по технологии Spectral domain (SDOCT) или Swept source (SSOCT), разрешающая способность которых позволяет достаточно четко визуализировать границы хориоидеи на срезах и правильно устанавливать «линейку» для измерения толщины.

Также были предложены дополнительные диагностические критерии ишемии сетчатки, обусловленной ГБ на основании показателей ОКТА. Диагностические критерии базируются на значениях показателей общей плотности сосудов и перфузии сетчатки, а также зоны кровотока в хориокапиллярах или CFA (Choriocapillaris flow area). Согласно диагностическим критериям, различают 3 стадии ишемии, 1 стадия соответствует ГБ без манифестации офтальмоскопических признаков на глазном дне, вторая стадия соответствует 1-2 стадия ГАР и 3 стадия соответствует 3-4 стадиям ГАР и отображает тяжелую ишемию сетчатки, ассоциированную с развитием неоваскуляризации. В связи с выше изложенным, предложенные дополнительные диагностические критерии можно рассматривать в качестве критерия при назначении лазерного лечения и интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза при гипертонической ретинопатии.

Для повышения репрезентативности исследуемых групп на этапе оценки биохимических показателей в крови и слезной жидкости было рандомно (с случайном порядке) отобрано по 30 субъектов в каждой

подгруппе для забора крови и слезной жидкости с целью оценки уровней эндотелина-1 и Д-димеров.

В крови пациентов было выявлено статистически достоверное ($p < 0,05$) повышение уровня эндотелина-1 в основной группе 2, в которой были пациенты с ГАР 3-4 стадии. При этом между показателями основных групп 1 и 2 достоверных различий не было. В целом, у пациентов с ГАР отмечались более высокие средние показатели эндотелина-1 в крови. Результаты показали, что связь между уровнем эндотелина-1 в крови и офтальмологическими показателями в виде стадии ГАР, максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ), центральной толщины хориоидеи (ЦТХ), общей плотности сосудов и перфузии (VD и PD), а также зоной хориокапиллярного кровотока (CFA) была менее выраженной и соответствовала слабой корреляционной связи ($0,20 < r < 0,40$). Относительно более сильная связь была отмечена в контрольной группе 1 по отношению к показателям ЦТХ, общей VD и PD, а также CFA. Корреляция в основной группе 1 была более выраженной в сравнении с корреляцией в основной группе 2. В целом, полученные результаты показывают, что влияние уровня эндотелина-1 в крови на офтальмологические показатели, связанные с ГАР выше при более ранних стадиях патологического процесса.

При исследовании уровня эндотелина-1 и Д-димеров в слезной жидкости забор слезы осуществлялся по описанной в главе 2 методике. При этом у всех пациентов с ГАР забор слезной жидкости производился из «худшего глаза», то есть на глазу, в котором более продвинутая стадия ГАР. У пациентов контрольной группы 1 и 2 забор слезы также осуществлялся только из одного глаза. в группе здоровых пациентов без ГАР уровень эндотелина-1 была значительно ниже, чем в крови. При этом в слезной жидкости пациентов с ГАР он был достоверно выше ($p < 0,05$), чем в

контрольной группе 2. Наиболее высокий показатель был отмечен в основной группе 2 - $2,88 \pm 0,44$ фмоль/мл, он был достоверно выше показателей обеих контрольных групп. В основной группе 1 показатель составил $2,52 \pm 0,28$ фмоль/мл, здесь он также был достоверно выше, чем в контрольных группах. Между средними показателями 2 основных групп статистически достоверных различий выявлено не было. При этом у пациентов с ГБ 1 ст без проявлений ГАР на глазном дне уровень эндотелина-1 в слезной жидкости оказался достоверно выше, чем в группе здоровых пациентов без ГБ.

Оценка корреляции между уровнями эндотелина-1 и Д-димеров в крови и слезной жидкости пациентов показала, что между уровнем эндотелина-1 в крови и слезной жидкости у пациентов с ГБ существует сильная корреляционная связь, которая была наиболее высокой в контрольной группе 1 у пациентов с ГБ 1 ст без проявлений ГАР. При этом во всех группах пациентов с ГБ отмечен коэффициент корреляции $>0,6$. Корреляционные связи между уровнями Д-димеров в крови и слезной жидкости пациентов выявили менее низкие значения коэффициента корреляции.

Полученные результаты показали, что при ГБ осложненной развитием ГАР, у пациентов имеют место значимы сдвиги уровней эндотелина-1 как в крови, так и в слезной жидкости. Результаты показали, что повышение уровня эндотелина-1 в крови ассоциировано с прогрессированием общего патологического процесса при ГБ. Повышение эндотелина-1 в слезной жидкости ассоциировано с прогрессированием тяжести ГАР, что было подтверждено результатами корреляционного анализа. При этом отдельно следует отметить, что достоверное повышение уровня эндотелина-1 в слезе было установлено у пациентов контрольной группы 1, у которых при наличии ГБ 1 стадии отсутствовали

офтальмоскопические признаки ГАР. Это свидетельствует о том, что наряду с глубокими структурными изменениями на уровне хориоидеи и микроциркуляторными нарушениями, выявленными на ОКТА, повышение уровня эндотелина-1 можно рассматривать в качестве еще одного индикатора или предиктора начала патологических изменений в сосудистой оболочке глазного яблока при АГ. В свою очередь полученные результаты также доказывают роль эндотелиальной дисфункции на ранних стадиях развития ГАР.

На основании полученных результатов и анализа данных существующей литературы была сформирована концепция патогенеза развития ГАР под влиянием повышенного уровня эндотелина-1 в крови. Согласно разработанной концепции, под влиянием системной АГ происходит развитие первичной эндотелиальной дисфункции по вазомоторному типу в сосудах организма, в результате чего снижается выработка оксида азота NO и повышается выработка ряда биологически активных веществ, в том числе эндотелина-1, также обладающего вазоконстрикторным действием. Повышенный уровень эндотелина-1 приводит к последующей вазоконстрикции сосудов хориоидеи, что проявляется развитием застоя в ее микроциркуляторном русле, приводя к ишемии. В результате происходит утолщение сосудов хориоидеи в результате стаза, которое определяется на ОКТА.

Таким образом, полученные результаты убедительно доказывают, что исследование слезной жидкости имеет диагностическое и прогностическое значение при ГАР. В результате исследования было обнаружено, что у пациентов с гипертонической артериальной ретинопатией наблюдается дисфункция эндотелия, проявляющаяся нарушением его способности регулировать сосудистый тонус и увеличением уровня эндотелина-1. Эти изменения коррелируют с тяжестью патологического процесса в глазном

дне и сосудистой оболочке глаза. Полученные результаты также позволяют предположить, что показатели уровня эндотелина-1 в крови и слезной жидкости могут служить важными маркерами, отражающими степень тяжести заболевания и его прогноз. Исследование этих показателей и анализ их динамики во времени могут помочь в определении оптимальной стратегии лечения и контроля эффективности терапии у пациентов с гипертонической артериальной ретинопатией.

Для оценки влияния различных групп гипотензивных препаратов на развитие и прогрессирования ГАР были отобраны пациенты основной группы 1 с 1-2 стадиями ГАР и контрольной группы 1, у которых была диагностирована ГБ 1 стадии без офтальмоскопических проявлений ГАР. На основании опроса пациентов и изучения их историй болезни пациенты были рандомизированы на 3 исследуемые подгруппы. Критерием разделения на подгруппы явился выбор гипотензивного препарата. По итогам анализа медикаментозной терапии АГ было сформировано 3 подгруппы в зависимости от приема одного из представителей 3 основных групп гипотензивных препаратов: ингибиторов АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II; β -адреноблокаторы; антагонисты кальция. Обязательным условием включения в группу исследования на данном этапе являлся прием указанных препаратов на постоянной основе длительностью не менее 3 лет.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у длительный прием гипотензивных препаратов из групп ингибиторов АПФ и БРА II был ассоциирован у пациентов с менее выраженными проявлениями ГАР в сравнении с пациентами, которые использовали в качестве основной гипотензивной терапии препараты из группы β -адреноблокаторов и антагонистов кальция. Данный факт был подтвержден как менее низкой доле глаз с 1-2 стадиями ГАР в группе 1, так и более близким к

нормативным значениям показателям ОКТ и ОКТА, которые сопряжены с тяжестью ГАР. Также свидетельством положительного влияния длительного приема именно препаратов из групп ингибиторов АПФ и БРА II являлись более высокие уровни эндотелина-1 в крови и слезной жидкости пациентов.

На основании анализа полученных результатов исследования, а также существующих литературных данных для пациентов с различными стадиями ГАР была предложена патогенетическая схема лечения ГАР. На этапе оценки эффективности предложенных схем консервативной терапии у пациентов в каждой исследуемой группе проводилось разделение на 2 однородные подгруппы, в одной из которых пациентам, помимо стандартной гипотензивной терапии, назначалось специальная консервативное лечение по предложенной схеме.

В начале проводилась оценка эффективности схемы консервативной терапии в контрольной группе 1 у пациентов с ГБ 1 ст без офтальмоскопических признаков ГАР. Для этого пациенты были разделены на 2 однородные по полу и возрасту подгруппы по 17 пациентов (34 глаза) в каждой. Результаты исследования показывают, что в течение 2-летнего наблюдения динамики патологического процесса на глазах с доклинической стадией ГАР у пациентов основной группы отмечалась положительная динамика, подтвержденная данными офтальмоскопического исследования, данными ОКТ, ОКТА, а также достоверным снижением уровня эндотелина-1 в слезной жидкости.

Проводилась оценка эффективности схемы консервативной терапии в основной группе 1 у пациентов с ГАР 1-2 стадий. Для этого пациенты были разделены на 2 однородные по полу и возрасту подгруппы по 45 пациентов (90 глаза) в каждой. Результаты исследования показывают, что в течение 2-летнего наблюдения динамики патологического процесса на

глазах с 1-2 стадиями ГАР у пациентов основной группы отмечалась положительная динамика, подтвержденная данными офтальмоскопического исследования, данными ОКТ, ОКТА, а также достоверным снижением уровня эндотелина-1 в слезной жидкости.

В дальнейшем проводилось исследование эффективности лечения у пациентов основной группы 2, которые были разделены на 3 подгруппы.

Длительность динамического наблюдения за пациентами группы 1 составила 2 года. За первую точку наблюдения были взяты данные первичного офтальмологического обследования, а также результаты оценки уровня эндотелина-1 в слезной жидкости у 15 пациентов в данной группе. в группе 1 под влиянием терапии наблюдалась достоверная положительная динамика ($p < 0,05$) в отношении показателей ЦТХ, общей PD и CFA. При этом снижение показателя толщины комплекса GC-IPL было значительно менее выраженным и статистически недостоверным. Результаты также показали, что у пациентов на фоне консервативной терапии также наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня эндотелина-1 в слезной жидкости.

Результаты динамического наблюдения за результатами комплексного лечения использованием различных видов лазерного воздействия в группах 2 и 3 приведены на графиках на рисунке 5.6. Длительность динамического наблюдения составила 15 месяцев. В обеих группах после проведения 2-3 сеансов лазерного лечения пациенты продолжали лечение по соответствующей схеме консервативной терапии. В обеих группах наблюдалась положительная показателей МКОЗ как вдали, так и вблизи. При этом в обеих группах зафиксировано достоверное ($p < 0,05$) увеличение МКОЗ через 15 месяцев наблюдения. Статистически значимых различий между конечными средними показателями МКОЗ в исследуемых группах не установлено.

Поскольку при 4 стадии ГАР имело место развитие макулярного отека или значительного скопления субретинальной жидкости, при динамическом наблюдении проводилась оценка показателя ЦТС. Результаты исследований показали, что в обеих исследуемых группах наблюдалась положительная показателей ЦТС. При этом в обеих группах зафиксировано достоверное ($p < 0,05$) уменьшение показателя, что свидетельствует о снижении отека или объема субретинальной жидкости через 15 месяцев наблюдения. Статистически значимых различий между конечными средними показателями ЦТС в исследуемых группах не установлено. Это свидетельствует о том, что оба вида лазерного воздействия, как ПРЛК, так и ИВЛП являются эффективным дополнительным методом лечения при 4 стадии ГАР. Динамическая оценка показателя ЦТХ показала, что несмотря на то, что в обеих группах отмечалось достоверное ($p < 0,05$) снижение толщины хориоидеи, в группе 3 конечный средний показатель был более приближенным к нормальным значениям и был достоверно ниже в сравнении с аналогичным показателем группы 2.

Оценка показателей ОКТА, характеризующих состояние хориоретинального кровообращения, показала, что в динамике в группе не было установлено статистически достоверных изменений показателей в сравнении с исходными показателями, несмотря на некоторую положительную динамику. В группе 3 же установлено достоверное ($p < 0,05$) повышение показателей общей плотности перфузии и зоны хориокапиллярного кровотока. Это свидетельствует о том, что ИВЛП в качестве дополнения к консервативной терапии оказывает выраженное положительное влияние на хориоретинальное кровообращение при 4 стадии ГАР. Данный факт подтверждает преимущество данного вида лазерного воздействия при ГАР в долгосрочной перспективе.

На основании полученных результатов был разработан модифицированный алгоритм ведения пациентов с ГАР, представленный на рисунке 6.

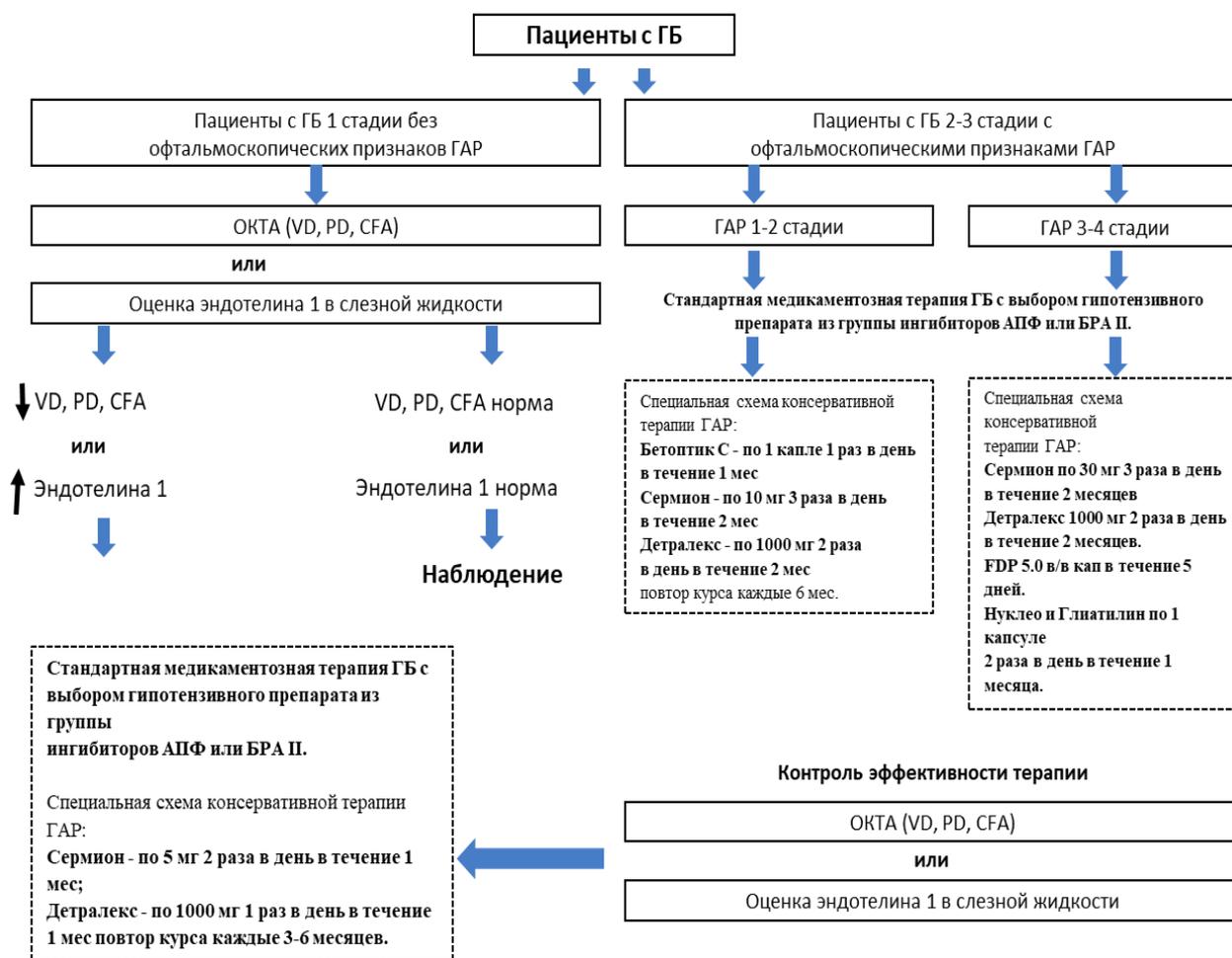


Рисунок 6. Алгоритм ведения пациентов с ГАР.

Алгоритм разработан с включением в перечень клинико-лабораторных исследований методов ОКТА с оценкой показателей VD, PD, CFA с последующей оценкой тяжести хориоидопатии и функциональных нарушений микроциркуляции в сетчатке для оценки стадии ГАР с выявлением доклинической ее стадии. Также как альтернатива проведения ОКТА предлагается проведение лабораторного исследования уровня эндотелина-1 в крови. Исходя из полученных данных осуществляется выбор соответствующей схемы терапии.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аджемян Н.А. Комплексное исследование гемодинамики глаза у пациентов с субклиническим атеросклерозом. // Медицинская визуализация - 2015. - №3. - С. 43-48.
2. Аракелян М.А., Сандомирская А.П., Адашева Т.В., Силакова О.Л., Задионченко В.С., Шамшинова А.М. Ретинопатия при артериальной гипертензии (функциональные симптомы). // Клиническая физиология зрения. М.: Научно-медицинская фирма МБН. - 2002. - С. 359-371.
3. Аракелян М.А. Электроретинография в диагностике гипертонической ретинопатии. // Тезисы докладов 8 Съезда офтальмологов России. - М, 2005. - С. 668.
4. Аракелян М.А., Силакова О.Л., Боголюбская А.Ю., Заседателева Л.В. Цветовая и контрастная чувствительность при артериальной гипертензии. // Тезисы докладов 8 Съезда офтальмологов России. М. - 2005. - С. 678.
5. Барсуков А.В., Ясеновец М.В., Щербак К.А. Глазное дно как орган-мишень при гипертонической болезни: обзор литературы. // CardioСоматика. – 2022. - №13(4). - С. 213-222.
6. Денисова Е.В., Осипова Н.А., Катаргина Л.А. Гипертоническая ангиоретинопатия у ребенка с феохромоцитомой. клинический случай. // Российская педиатрическая офтальмология. – 2018. - №13(4). - С. 189-192.
7. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Аракелян М.А. Глаз - зеркало сердечнососудистой патологии. Эволюция представлений о гипертонической ретинопатии. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2010. - №6. - С. 853-858.
8. Кацнельсон Л.А., Форофонова Т.И., Бунин А.Я. // Сосудистые заболевания глаза. – М. 1990.
9. Киселева Т.Н., Ежов М.В., Аджамеян Н.А., Танковский В.Э., Ильина Н.В. Особенности регионарного глазного кровотока при артериальной

гипертензии I-II степени и субклиническом атеросклерозе. // Российский офтальмологический журнал. – 2016. - №3. - С. 26-33.

10. Киселева Т.Н., Аджемян Н.А. Методы оценки глазного кровотока при сосудистой патологии глаза. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция – 2015. - №4. - С. 4-10.

11. Киселева Т.Н., Ежов М.Б., Аджемян Н.А. Нарушение ретинальной циркуляции при артериальной гипертензии. // Фарматека. – 2014. – №20. – С. 14–18.

12. Кобалава Ж.Д. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. // Российский кардиологический журнал. - 2020. - Т.25, №3. - С. 3786.

13. Козловская Н.Л., Акаева М.И., Столяревич Е.С., Боброва Л.А., Бондаренко Т.В., Кучиева А.М. Тромботическая микроангиопатия, ассоциированная со злокачественной артериальной гипертензией. // Клиническая нефрология. – 2017. - №1. - С. 49-56.

14. Козловская И.Л., Булкина О.С., Карпов Ю.А. Лечение резистентной артериальной гипертензии: новые перспективы. // Российский медицинский журнал. – 2012. - №25. - С. 1238-1243.

15. Комаров Ф.И., Нестеров А.П., Марголис М.Г., Бровкина А.Ф. Патология органа зрения при общих заболеваниях. // М. - 1982.

16. Матвиевская Е.Н. Состояние сосудов глазного дна, миокарда левого желудочка и жесткость сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией с гиперурикемией. // Вестник СевероЗападного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. - 2016. - Т. 8., №3. - С. 69-73.

17. Мошетьова Л.К., Воробьева И.В., Дгебуадзе А. Современные аспекты гипертонической ангиоретинопатии. // Офтальмология. - 2018. - №4. - С. 470-475.

18. Мошетова Л.К., Воробьева И.В., Дгебуадзе А., Остроумова О.Д., Араблинский А.В., Дельвер Е.П., Белогуров А.А. Результаты офтальмологического мониторинга пациентов с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца. // Клиническая офтальмология. – 2021. - №2. - С. 51-57.

19. Мошетова Л., Воробьева И., Дгебуадзе А. Гипертоническая ангиоретинопатия: клинико-морфологические проявления, диагностика. // Врач. – 2018. - 29(3). - С. 82-84.

20. Нестеров А.П. Изменения глазного дна при гипертонической болезни. // РМЖ «Клиническая Офтальмология». - 2001. - Т.2, №4. - С. 131.

21. Нестеров А.П. Изменения глазного дна при гипертонической болезни. // 1970.

22. Российское кардиологическое общество. Клинические рекомендации Стабильная ишемическая болезнь сердца // Российское кардиологическое общество. - 2020.

23. Савин В.А. Ретинопатия как проявление генерализованных микроангиопатий. // - 2009. - Т. 17, №4. - С. 13-128.

24. Семенова Н.С. Методы калиброметрического анализа сосудов сетчатки. Обзор литературы. // Офтальмология. - 2014. - Т. 9, № 1. - С. 14-17.

25. Смирнова Т.В., Козловская Н.Л., Шелудченко В.М., Анджелова Д.В., Казарян Э.Э., Эксаренко О.В., Велиева И.А., Хасянова М.В. Цветовое доплеровское картирование в оценке гемодинамики глаза при синдроме тромботической микроангиопатии. // Офтальмология. – 2018. - №4. - С. 455–462.

26. Ходжаев Н.С., Кунтышева К.Е. Диабетическая ретинопатия и гипертоническая болезнь: клинико-патофизиологические аспекты коморбидности и рациональной медикаментозной коррекции. // Сибирский научный медицинский журнал. – 2014. - №34(3). - С. 72-75.

27. Шамшинова А.М., Аракелян М.А., Рогова С.Ю., Адашева Т.В., Силакова О.Л. Классификация форм гипертонической ретинопатии на основе оценки биоэлектрического потенциала сетчатки и контрастной чувствительности. // Вестн. офтальмол. – 2007. - №1. - С. 24-28.

28. Щербакова К., Ясеновец М., Барсуков А. Гипертоническая ангиопатия сетчатки как маркер сердечно-сосудистого риска. // Врач. – 2018. - №29(10). - С. 18-21.

29. Ahn S.J. Retinal and choroidal changes with severe hypertension and their association with visual outcome. // Investigative Ophthalmology & Visual Science. - 2014. - Vol. 55, N. 12. - P. 7775-7785.

30. Aissopou E.K. The Keith-Wagener-Barker and Mitchell-Wong grading systems for hypertensive retinopathy: association with target organ damage in individuals below 55 years. // Journal of Hypertension. - 2015. - Vol. 33, N. 11. - P. 2303-2309.

31. Akay F., Gundogan F.C., Yolcu U., Toyran S., Uzun S. Choroidal thickness in systemic arterial hypertension. // Eur J Ophthalmol. - 2016. - Vol.26, №2. - P. 152.

32. Akay F. Retinal structural changes in systemic arterial hypertension: an OCT study. // European Journal of Ophthalmology. - 2016. - Vol. 26, N. 5. - P. 436-441.

33. Akbar S., Akram M.U., Sharif M., Tariq A., Yasin U.U. Arteriovenous ratio and papilledema based hybrid decision support system for detection and grading of Hypertensive retinopathy. // Computer Methods and Programs in Biomedicine. – 2017. – 154. – P. 123–141.

34. Akay F., Gundogan F.C., Yolcu U., Toyran S., Tunç E., Uzun S. Retinal Structural Changes in Systemic Arterial Hypertension: An OCT Study. // European Journal of Ophthalmology. – 2016. – 26. – P. 436–441.

35. Al Talbishi A., Khateb S., Amer R. Elschmig's Spots In The Acute And Remission Stages In Preeclampsia: Spectral-Domain Optical Coherence

Tomographic Features. // *European Journal of Ophthalmology*. – 2015. – 25. – P. 84–87.

36. Alan G., Guenancia C., Arnould L., Azemar A., Pitois S., Maza M., Bichat F., Zeller M., Gabrielle P.H., Bron A.M., Creuzot-Garcher C., Cottin Y. Retinal vascular density as a novel biomarker of acute renal injury after acute coronary syndrome. // *Scientific Reports*. – 2019. – Vol.30, №9(1). – P. 8060.

37. Alan G., Guenancia C., Arnould L. et al. Retinal vascular density as a novel biomarker of acute renal injury after acute coronary syndrome. // *Sci Rep*. – 2019. - 9(1). – P. 8060.

38. Ali F., Tacey M., Lykopandis N. et al. Microvascular narrowing and BP monitoring: A single centre observational study. // *PLoS One*. – 2019. - 14(3). – P. 0210625.

39. Alrashdi S.F., Deliyanti D., Wilkinson-Berka J.L. Intravitreal administration of endothelin type A receptor or endothelin type B receptor antagonists attenuates hypertensive and diabetic retinopathy in rats. // *Exp Eye Res*. – 2018. – 176. – P. 1-9.

40. Aissopou E.K., Papathanassiou M., Nasothimiou E.G. et al. The Keith-WagenerBarker and Mitchell-Wong grading systems for hypertensive retinopathy: Association with target organ damage in individuals below 55 years. // *J. Hypertens*. – 2015. - 33(11). – P.2303-2309.

41. Ansari M.W., Nadeem A. The blood supply to the eyeball. // *Atlas of Ocular Anatomy*. – 2016. – P. 29-38

42. Arriozola-Rodríguez K. J. Hypertensive Retinopathy as the First Manifestation of Advanced Renal Disease in a Young Patient: Report of a Case / K. J. Arriozola-Rodríguez, J. C. Serna-Ojeda, V. A. Martínez-Hernández, J. L. Rodríguez-Loaiza // *Case Reports in Ophthalmology*. - 2015. - Vol. 6, N. 3. - P. 415-419.

43. Babiuch AS, Han M, Conti FF, Wai K, Silva FQ, Singh RP. Association of Disorganization of Retinal Inner Layers With Visual Acuity Response to AntiVascular Endothelial Growth Factor Therapy for Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion. //JAMA Ophthalmol. 2019. – Vol.137,№1. – P. 38-46.

44. 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;39:1371–1379.

45. Bakalli A., Kocinaj D., Bakalli A., Krasniqi A. Relationship of hypertensive Retinopathy to Thoracic Aortic Atherosclerosis in Patients with Severe Arterial Hypertension. // Clinical and Experimental Hypertension. – 2011. – 33. – P. 89–94.

46. Baleanu D., Ritt M., Harazny J. et al. Wall-to-lumen ratio of retinal arterioles and arteriole-to-venule ratio of retinal vessels in patients with cerebrovascular damage. // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2009. - 50(9). – P. 4351-4359.

47. Banerjee A., Nayak B., Verma G., Parija S. Resolution of grade IV hypertensive retinopathy in an adult with pheochromocytoma: Post-tumor resection. // BMJ Case Rep. – 2020. - 13(2). – P. 231245.

48. Biesenbach G., Zazgornik J. High prevalence of hypertensive retinopathy and coronary heart disease in hypertensive patients with persistent microalbuminuria under short intensive antihypertensive therapy. // Clin Nephrol. – 1994. - 41(4). – P. 211-218.

49. Bhatt D.L., Kandzari D.E., O’Neill W.W., D’Agostino R., Flack J.M., Katzan B.T., Leon M.B., Liu M., Mauri L., Negoita M., Cohen S.A., Oparil S., Rocha-Singh K., Townsend R.R., Bakris G.L. A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension. The New England Journal of Medicine. 2014;370(15):1393–1401.

50. Bhargava M., Ikram M.K., Wong T.Y. How does hypertension affect your eyes? // J Hum Hypertens. – 2012. - 26(2). – P. 71-83.

51. Bolivar J.J. Essential Hypertension: An Approach to Its Etiology and Neurogenic Pathophysiology. // International Journal of Hypertension. – 2013. – 3. - 547809.

52. Bosch A.J. Retinal capillary rarefaction in patients with untreated mild/moderate hypertension // BMC cardiovascular disorders. - 2017. - Vol. 17, N. 1. - P. 300.

53. Boulestreau R., van den Born B.H., Lip G.Y.H., Gupta A. Malignant Hypertension: Current Perspectives and Challenges. // J Am Heart Assoc. - 2022. - Vol.11,№7. - e023397.

54. Brown M. Ocular manifestations of systemic hypertension // Optometry Times. - 2013.

55. Burns S.A., Elsner A.E., Sapoznik K.A. et al. Adaptive optics imaging of the human retina. // Prog Retin Eye Res. – 2019. – 68. – P. 1-30.

56. Cabral T., Mello L.G.M., Lima L.H. et al. Retinal and choroidal angiogenesis: A review of new targets. // Int J Retina Vitreous. – 2017. – 3. – P. 31.

57. Campbell J.P., Zhang M., Hwang T.S. et al. Detailed vascular anatomy of the human retina by projection-resolved optical coherence tomography angiography. // Sci Rep. – 2017. – 7. - 42201.

58. Campochiaro P.A., Aiello L.P., Rosenfeld P.J. Anti-vascular endothelial growth factor agents in the treatment of retinal disease: From bench to bedside. // Ophthalmology. – 2016. - 123(10s). – P. 78-88

59. Garner A, Ashton N. Pathogenesis of hypertensive retinopathy: a review. J R Soc Med. 1979;72(5):362–365.

60. Cavero T, Auñón P, Caravaca-Fontán F, Trujillo H, Arjona E, Morales E, Guillén E, Blasco M, Rabasco C, Espinosa M, Blanco M, Rodríguez-Magariños C, Cao M, Ávila A, Huerta A, Rubio E, Cabello V, Barros X, Goicoechea de Jorge E, Rodríguez de Córdoba S, Praga M; Spanish Group for the Study of Glomerular

Diseases (GLOSEN). Thrombotic microangiopathy in patients with malignant hypertension. //Nephrol Dial Transplant. 2022. Vol.24. – P. 248.

61. Chan WE, Eldeeb M, Sun V, Thomas D, Omar A, Kapusta MA, Galic IJ, Chen JC. Disorganization of Retinal Inner Layers and Ellipsoid Zone Disruption Predict Visual Outcomes in Central Retinal Vein Occlusion. //Ophthalmology Retina. – 2019. Vol.3, №1. – P. 83-92.

62. Chatterjee S., Chattopadhyay S., Hope-Ross M., Lip P.L. Hypertension and the eye: Changing perspectives. // J Hum Hypertens. – 2002. - 16(10). – P. 667-675.

63. Chaine G., Kohner E.M. Hypertensive retinopathy. // J Fr Ophtalmol. – 1983. - 6(12). – P. 995-1005.

64. Chatterjee S., Chattopadhyay S., Hope-Ross M., Lip P.L. Hypertension and the eye: changing perspectives. // J Hum Hypertens. – 2002. - 16(10). – P. 667-75.

65. Chen X.L., Meng Y., Li J., She H.C., Zhao L., Zhang J., Peng Y., Shang K., Zhang Y.D., Gu X.P. Serum Uric Acid Concentration Is Associated With Hypertensive Retinopathy In Hypertensive Chinese Adults. // BMC Ophthalmology. – 2017. – 17. – P. 83.

66. Chen X., Liu L., Liu M. et al. Hypertensive retinopathy and the risk of stroke among hypertensive adults in China. // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2021. - 62(9). – P. 28.

67. Chen H., Chen X., Qiu Z., Xiang D., Chen W., Shi F., Zheng J., Sonka M. Quantitative analysis of retinal layers' optical intensities on 3D optical coherence tomography for central retinal artery occlusion. // Scientific Reports. – 2015. - 5. - P. 9269.

68. Cheung C.Y., Biousse V., Keane P.A., Schiffrin E.L., Wong T.Y. Hypertensive eye disease. // Nat Rev Dis Primers. - 2022. - Vol.10,№8(1). – P. 14.

69. Cheung C.Y., Ikram M.K., Sabanayagam C., Wong T.Y. Retinal microvasculature as a model to study the manifestations of hypertension. // *Hypertension*. – 2012. - 60(5). – P. 1094-103.

70. Cheung C.Y., Tay W.T., Mitchell P. et al. Quantitative and qualitative retinal microvascular characteristics and blood pressure. // *J Hypertens*. – 2011. - 29(7). – P. 1380-91.

71. Chew S.K., Xie J., Wang J.J. Retinal arteriolar diameter and the prevalence and incidence of hypertension: A systematic review and meta-analysis of their association. // *Curr Hypertens Rep*. – 2012. - 14(2). – P. 144-51.

72. Chillo P., Ismail A., Sanyiwa A. et al. Hypertensive retinopathy and associated factors among nondiabetic chronic kidney disease patients seen at a tertiary hospital in Tanzania: A cross-sectional study. // *Int J Nephrol Renovasc Dis*. – 2019. – 12. – P. 79-86.

73. Chopra A., Sharma A., Singh S., Bahl V. Changing Perspectives in Classifications of Hypertensive Retinopathy. // *Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)*. – 2014. - 13(6). – P. 51–54.

74. Choudhary R., Kapoor M.S., Singh A., Bodakhe S.H. Therapeutic targets of reninangiotensin system in ocular disorders. // *J Curr Ophthalmol*. – 2016. - 29(1). – P. 7-16.

75. Chua J., Chin C.W.L., Hong J. et al. Impact of hypertension on retinal capillary microvasculature using optical coherence tomographic angiography. // *J Hypertens*. – 2019. - 37(3). – P. 572-80.

76. Coban E., Alkan E., Altuntas S., Akar Y. Serum ferritin levels correlate with hypertensive retinopathy. // *Med Sci Monit*. – 2010. - 16(2). – P. 92-95.

77. Coban E., Nizam I., Topal C., Akar Y. The association of low-grade systemic inflammation with hypertensive retinopathy. // *Clin Exp Hypertens*. – 2010. - 32(8). – P. 528-31.

78. Cohen J.D. Overview of physiology, vascular biology, and mechanisms of hypertension. // *J Manag Care Pharm.* – 2007. - 13(5 Suppl.). – P. 6-8.

79. Cuspidi C., Meani S., Salerno M. et al. Retinal microvascular changes and target organ damage in untreated essential hypertensives. // *J Hypertens.* – 2004. - 22(11). – P. 2095-102.

80. Cuspidi C., Negri F., Giudici V., Sala C. Retinal changes and cardiac remodelling in systemic hypertension. // *Ther Adv Cardiovasc Dis.* – 2009. - 3(3). – P. 205-14.

81. Del Brutto O.H., Mera R.M., Viteri E.M., Pólit J., Ledesma E.A., Cano J.A., Plaza K.J., Zambrano M., Costa A.F. Hypertensive retinopathy and cerebral small vessel disease in Amerindians living in rural Ecuador: The Atahualpa Project. // *Int J Cardiol.* – 2016. – 01, 218. – P. 65-68.

82. Delles C., Michelson G., Harazny J. et al. Impaired endothelial function of the retinal vasculature in hypertensive patients. // *Stroke.* – 2004. - 35(6). – P. 1289-93

83. Di Marco E., Aiello F., Lombardo M., Di Marino M., Missiroli F., Mancino R., Ricci F., Nucci C., Noce A., Di Daniele N., Cesareo M. A literature review of hypertensive retinopathy: systemic correlations and new technologies. // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* - 2022. - Vol.26,№18. – P. 6424-6443.

84. Ding J., Wai K.L., McGeechan K. et al. Retinal vascular caliber and the development of hypertension: A meta-analysis of individual participant data. // *J Hypertens.* – 2014. - 32(2). – P. 207-15.

85. Do D.V., Wang X., Vedula S.S., Marrone M., Sleilati G., Hawkins B.S., Frank R.N. Blood pressure control for diabetic retinopathy. // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2015. - 31;1.

86. Dodson P.M. Hypertensive retinopathy: a review of existing classification systems and a suggestion for a simplified grading system. // *Journal of Human Hypertension.* - 1996. - Vol. 10, N. 2. - P. 93-98.

87. Dogan B., Akıdan M., Erol M.K., Coban D.T., Suren E. Optical coherence tomography angiography findings in malignant hypertensive retinopathy. // *Arq. Bras. Oftalmol.* – 2019. - 82(1). – P. 72-77.

88. Donati S., Maresca A.M., Cattaneo J., Grossi A., Mazzola M., Caprani S.M., Premoli L., Docchio F., Rizzoni D. Optical coherence tomography angiography and arterial hypertension: A role in identifying subclinical microvascular damage? // *Eur J Ophthalmol.* – 2020. - Vol.31, №1. - P. 158-165.

89. Drobnjak D. Relationship between retinal vessel diameters and retinopathy in the Inter99 Eye Study // *Journal of Clinical & Translational Endocrinology.* - 2017. - Vol. 8. - P. 22-28.

90. Duncan B.B., Wong T.Y., Tyroler H.A., Davis C.E., Fuchs F.D. Hypertensive retinopathy and incident coronary heart disease in high risk men. // *Br J Ophthalmol.* – 2002. - 86(9). – P. 1002–1006.

91. Dziędziak J., Zaleska-Żmijewska A., Szaflik J.P., Cudnoch-Jędrzejewska A. Impact of arterial hypertension on the eye: a review of the pathogenesis, diagnostic methods, and treatment of hypertensive retinopathy. // *Med Sci Monit.* – 2022. – 28.

92. Erden S., Bıçakcı E. Hypertensive retinopathy: incidence, risk factors, and comorbidities. // *Clin Exp Hypertens.* – 2012. - 34(6). – P. 397-401.

93. Estrada R., Allingham M.J., Mettu P.S., Cousins S.W., Tomasi C., Farsiu S. Retinal artery-vein classification via topology estimation. // *IEEE Transactions on Medical Imaging.* – 2015. - 34(12). – P. 2518–2534.

94. Farouk A.A., El Hadidy R., El Salam E.A., Zedan R., Azmy R. Role of multifocal electroretinogram in assessment of early retinal dysfunction in hypertensive patients. // *European Journal of Ophthalmology.* – 2021. - Vol.31, №3. - P. 1128-1134.

95. Farrah T.E., Dhillon B., Keane P.A. et al. The eye, the kidney, and cardiovascular disease: Old concepts, better tools, and new horizons. // *Kidney Int.* – 2020. - 98(2). – P. 323-42.

96. Feng X., Wang H., Kong Y. et al. Diagnosis of chronic stage of hypertensive retinopathy based on spectral domain optical coherence tomography. // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. – 2020. - 22(7). – P. 1247-52.

97. Fishberg A.M. The differentiation and significance of certain ophthalmoscopic pictures in hypertensive diseases // *Archives of Internal Medicine*. - 1930. - Vol. 46, N. 6. - P. 901-920.

98. Flammer J., Konieczka K., Bruno R.M., Virdis A., Flammer A.J., Taddei S. // The eye and the heart. *European Heart Journal*. – 2013. – 34. – P. 1270–1278.

99. Fraser-Bell S., Symes R., Vaze A. Hypertensive eye disease: a review. // *Clin Exp Ophthalmol*. – 2017. - 45(1). – P. 45–53.

100. Georgiadis O., Kabanarou S.A., Batsos G. et al. Bilateral hypertensive retinopathy complicated with retinal neovascularization: Panretinal photocoagulation or intravitreal anti-VEGF treatment? // *Case Rep Ophthalmol*. – 2014. - 5(2). – P. 231-38.

101. Gepstein R., Rosman Y., Rechtman E., Koren-Morag N., Segev S., Assia E., Grossman E. Association of retinal microvascular caliber with blood pressure levels. // *Blood Press*. - 2012. - Vol.21,№3. - P. 191-196.

102. Geraci G., Maria Zammuto M., Vadalà M., Mattina A., Castellucci M., Guarrasi G., Nardi E., Maida C., Zanolì L., Cillino S., Cottone S., Mulè G. Choroidal thickness is associated with renal hemodynamics in essential hypertension. // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020. Vol.22,№2. - P.245-253.

103. Gillum R. F. Retinal arteriolar findings and coronary heart disease / R.F. Gil-lum // *American Heart Journal*. - 1991. - Vol. 122, N. 1 (Pt. 1). - P. 262-263.

104. Goker YS, Atılgan CU, Tekin K, Kızıltoprak H, Kosekahya P, Demir G, Kılıc D. Association between disorganization of the retinal inner layers and

capillary nonperfusion area in patients with retinal vein occlusion. // *Arq Bras Oftalmol.* - 2020. - №6. – P. 497-504.

105. Goncharov N.V., Nadeev A.D., Jenkins RO, Avdonin PV. Markers and biomarkers of endothelium: When something is rotten in the state. // *Oxid Med Cell Longev.* – 2017.

106. Grossi A. Optical coherence tomography angiography and arterial hypertension: a role in identifying early vascular damage? / A. Grossi, M. Agostinis, S. Moretti [et al.] // *Journal of Hypertension.* - 2017. - Vol. 35. - P. e256.

107. Guedri H., Ben Abdallah M., Echouchene F., Belmabrouk H. Novel Computerized Method for Measurement of Retinal Vessel Diameters. // *Biomedicines.* – 2017. – 5. – P. 12.

108. Gundogan F.C., Isilak Z., Erdurman C., Mumcuoglu T., Durukan A.H., Bayraktar M.Z. Multifocal electroretinogram in mild to moderate essential hypertension. // *Clinical and experimental hypertension.* – 2008. - Vol.30, №5. - P. 375-384.

109. Habib S.A., Jibrán M.S., Khan S.B., Gul A.M. Association of hypertensive retinopathy with angiographic severity of coronary artery disease determined by syntax score. // *J Ayub Med Coll Abbottabad.* – 2019. - 31(2). – P. 189–191.

110. Hammond S., Wells J.R., Marcus D.M., Prisant L.M. Ophthalmoscopic Findings in Malignant Hypertension. // *J Clin Hypertens.* – 2006. - №8. – P. 221–223.

111. Hayreh S.S. Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders. // *Prog Retin Eye Res.* – 2005. - Vol.24, №4. – P. 493–519.

112. Hayreh S., Servais G., Viridi P. Fundus lesions in malignant hypertension, V: hypertensive optic neuropathy // *Ophthalmology.* – 1986. Vol.93. – P. 74–87.

113. Hayreh S.S., Servais G.E., Viridi P.S. Fundus lesions in malignant hypertension. VI. Hypertensive choroidopathy. // *Ophthalmology*. – 1986. Vol.93, №11. – P. 1383-1400.
114. Henderson A.D., Bruce B.B., Newman N.J., Biouesse V. Hypertension-related eye abnormalities and the risk of stroke. // *Rev Neurol Dis*. – 2011. - 8(1-2). – P. 1-9.
115. Hillard J.G., Gast T.J., Chui T.Y. et al. Retinal arterioles in hypo-, normo-, and hypertensive subjects measured using adaptive optics. // *Transl Vis Sci Technol*. – 2016. - 5(4). – P. 16.
116. Holappa M., Vapaatalo H., Vaajanen A. Many faces of renin-angiotensin system – focus on eye. // *Open Ophthalmol J*. – 2017. – 11. – P. 122-142.
117. Hua D., Xu Y., Zeng X., Yang N., Jiang M., Zhang X., Yang J., He T., Xing Y. Use of optical coherence tomography angiography for assessment of microvascular changes in the macula and optic nerve head in hypertensive patients without hypertensive retinopathy. // *Microvascular Research*. – 2020. - Vol.129. – P. 103969.
118. Hua D., Xu Y., Zhang X. et al. Retinal microvascular changes in hypertensive patients with different levels of blood pressure control and without hypertensive retinopathy. // *Curr Eye Res*. – 2021. - 46(1). – P. 107-114.
119. Hughes A.D., Stanton A.V., Jabbar A.S. et al. Effect of antihypertensive treatment on retinal microvascular changes in hypertension. // *J Hypertens*. – 2008. - 26(8). – P. 1703-7.
120. Ikram M.K. Retinal vessel diameters and cerebral small vessel disease: the Rotterdam Scan Study / M. K. Ikram, F. J. De Jong, E. J. Van Dijk [et al.] // *Brain: A Journal of Neurology*. - 2006. - Vol. 129, Pt. 1. - P. 182-188.

121. Ikram M.K., Ong Y.T., Cheung C.Y., Wong T.Y. Retinal vascular caliber measurements: Clinical significance, current knowledge and future perspectives. // *Ophthalmologica*. – 2013. - 229(3). – P. 125-136
122. Jumar A. Improvement in Retinal Capillary Rarefaction After Valsartan Treatment in Hypertensive Patients / A. Jumar, J. M. Harazny, C. Ott [et al.] // *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)*. - 2016. - Vol. 18, N. 11. - P. 1112-1118.
123. Jumar A., Harazny J.M., Ott C. et al. Improvement in retinal capillary rarefaction after valsartan treatment in hypertensive patients. // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. – 2016. - 18(11). – P. 1112-1118.
124. Kabedi N.N., Mwanza J.C., Lepira F.B., Kayembe T.K., Kayembe D.L. Hypertensive retinopathy and its association with cardiovascular, renal and cerebrovascular morbidity in Congolese patients. // *Cardiovasc J Afr*. – 2014. -25(5). – P. 228-232.
125. Kameda Y., Hirose A., Iida T., Uchigata Y., Kitano S. Giant retinal pigment epithelial tear associated with fluid overload due to end-stage diabetic kidney disease. // *Am J Ophthalmol Case Rep*. – 2017. – 5. – P. 44–47.
126. Karaca M., Coban E., Ozdem S. et al. The association between endothelial dysfunction and hypertensive retinopathy in essential hypertension. // *Med Sci Monit*. – 2014. – 20. – P. 78–82.
127. Karaca M., Coban E., Felek R., Unal M. The association of oxidative stress with hypertensive retinopathy. // *Clin Exp Hypertens*. – 2013. - 35(1). – P. 16-19.
128. Kashani A.H., Chen C.L., Gahm J.K. et al. Optical coherence tomography angiography: A comprehensive review of current methods and clinical applications. // *Prog Retin Eye Res*. – 2017. – 60. – P. 66-100.
129. Katsi V., Marketou M., Vlachopoulos C. et al. Impact of arterial hypertension on the eye. // *Curr Hypertens Rep*. – 2012. - 14(6). – P. 581-590

130. Kawasaki R., Cheung N., Wang J.J. et al. Retinal vessel diameters and risk of hypertension: The Multiethnic Study of Atherosclerosis. // *J Hypertens.* – 2009. - 27(12). – P. 2386-93
131. Keith N.M., Wagener H.P., Barker N.W. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. // *The American Journal of the Medical Sciences.* – 1974. - 268(6). – P. 336–345.
132. Kim Y., Cho J.S., Cho W.K., Yoon H.E., Hong Y.A., Chang Y.K., Yang C.W., Kim S.Y., Hwang H.S. Retinopathy and Left Ventricular Hypertrophy in Patients with Chronic Kidney Disease: Interrelationship and Impact on Clinical Outcomes. // *International Journal of Cardiology.* – 2017. – 249. – P. 372–376.
133. Kim J.S., Maheshwary A.S., Bartsch D., Cheng L., Gomez M.L., Hartmann K., Freeman W.R. The microperimetry of resolved cotton-wool spots in eyes of patients with hypertension and diabetes mellitus. // *Archives of Ophthalmology.* – 2011. - Vol.129, №7. - P. 879-884.
134. Kipli K., Hoque M.E., Lim L.T. et al. A review on the extraction of quantitative retinal microvascular image feature. // *Comput Math Methods Med.* – 2018.
135. Klig J.E. Ophthalmologic complications of systemic disease. // *Emerg Med Clin North Am.* – 2008. - 26(1). – P. 217-231.
136. Koch E., Rosenbaum D., Brolly A. et al. Morphometric analysis of small arteries in the human retina using adaptive optics imaging: Relationship with blood pressure and focal vascular changes. // *Journal of hypertension.* – 2014. - 32(4). – P. 890-898.
137. Konstantinidis L., Guex-Crosier Y. Hypertension and the eye. // *Curr Opin Ophthalmol.* – 2016. - 27(6). – P. 514-521.
138. Kur J., Newman E.A., Chan-Ling T. Cellular and Physiological Mechanisms Underlying Blood Flow Regulation in the Retina and Choroid in Health and Disease. // *Progress in Retinal and Eye Research.* – 2012. – 31. – P. 377–406.

139. Lee C.S., Choi E.Y., Lee M., Kim H., Chung H. Serous retinal detachment in preeclampsia and malignant hypertension. // *Eye (Lond)*. – 2019. - 33(11). – P. 1707–1714.
140. Lee C.S., Choi E.Y., Lee M., Kim H., Chung H. Serous retinal detachment in preeclampsia and malignant hypertension. // *Eye*. – 2019. - Vol.33, №11. - P. 1707-1714.
141. Lee H.M., Lee W.H., Kim K.N. et al. Changes in thickness of central macula and retinal nerve fibre layer in severe hypertensive retinopathy: A 1-year longitudinal study. // *Acta Ophthalmol*. – 2018. - 96(3). – P. 386-392.
142. Levy B.I., Ambrosio G., Pries A.R., Struijker-Boudier H.A. Microcirculation in hypertension: A new target for treatment? // *Circulation*. – 2001. - 104(6). – P. 735-740.
143. Li B., Li D., Chen Y. Purtscher-like retinopathy presented a honeycomb-like pattern in optical coherence tomography angiography. // *BMC Ophthalmol*. - 2019. - Vol.19,№1. - P. 232.
144. Liew G., Wang J.J., Rochtchina E. et al. Complete blood count and retinal vessel calibers. // *PLoS One*. – 2014. - 9(7).
145. Liew G., Wang J.J. Retinal vascular signs: A Window to the heart? // *Rev Esp Cardiol*. – 2011. - 64(6). – P. 515-521.
146. Lim H.B., Lee M.W., Park J.H., Kim K., Jo Y.J., Kim J.Y. Changes in Ganglion Cell– Inner Plexiform Layer Thickness and Retinal Microvasculature in Hypertension: An Optical Coherence Tomography Angiography Study. // *American Journal of Ophthalmology*. – 2019. - Vol.199. – P. 167-176.
147. Long C.P., Chan A.X., Bakhoun C.Y., Toomey C.B., Madala S., Garg A.K., Freeman W.R., Goldbaum M.H., DeMaria A.N., Bakhoun M.F. Prevalence of subclinical retinal ischemia in patients with cardiovascular disease - a hypothesis driven study. // *Clinical Medicine*. – 2021. - №33. - P. 100775.

148. Maestri M.M., Fuchs S.C., Ferlin E. et al. Detection of arteriolar narrowing in fundoscopic examination: Evidence of a low performance of direct ophthalmoscopy in comparison with a microdensitometric method. // *Am J Hypertens.* – 2007. - 20(5). – P. 501-505.
149. Malhotra S.K., Gupta R., Sood S., Kaur L., Kochhar S. Bilateral renal artery stenosis presenting as hypertensive retinopathy and choroidopathy. // *Indian J Ophthalmol.* – 2002. - 50(3). – P. 221–223.
150. Marek-Trzonkowska N., Kwieczynska A., Reiwer-Gostomska M., Kolinski T., Molisz A., Siebert J. Arterial Hypertension Is Characterized by Imbalance of ProAngiogenic versus Anti-Angiogenic Factors. // *Plos One.* – 2015. – 10.
151. Masaidi M., Cuspidi C., Giudici V. et al. Is retinal arteriolar-venular ratio associated with cardiac and extracardiac organ damage in essential hypertension? // *J Hypertens.* – 2009. - 27(6). – P. 1277-1283.
152. McDonald L., Lee G.R., deGooyer T.E., McDonald D., Canning P., Kelso E.J., McDermott B.J., Stitt A.W. Effects of an Endothelin Receptor Antagonist on a Model of Hypertensive Retinopathy. // *Ophthalmic Research.* – 2010. – 43. – P. 99–107.
153. McGeechan K., Liew G., Macaskill P. et al. Meta-analysis: Retinal vessel caliber and risk for coronary heart disease. // *Ann Intern Med.* – 2009. - 151(6). – P. 404-413.
154. Meazza R., Scardino C., Grosso Di Palma L. et al. Target organ damage in hypertensive patients: correlation between retinal arteriovenular ratio and left ventricular geometric patterns. // *J Hum Hypertens.* – 2014. - 28(4). – P. 274-78.
155. Mehta R.A., Akkali M.C., Jayadev C. et al. Morphometric analysis of retinal arterioles in control and hypertensive population using adaptive optics imaging. // *Indian J Ophthalmol.* – 2019. - 67(10). – P. 1673-77.

156. Meixner E., Michelson G. Measurement of retinal wall-to-lumen ratio by adaptive optics retinal camera: A clinical research. // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* – 2015. - 253(11). – P. 1985-1995.
157. Mirsharif Q., Tajeripour F., Pourreza H. Automated characterization of blood vessels as arteries and veins in retinal images. // *Computerized Medical Imaging and Graphics.* – 2013. - 37(7–8). – P. 607–617.
158. Mitchell P., Wang J.J., Wong T.Y. et al. Retinal microvascular signs and risk of stroke and stroke mortality. // *Neurology.* – 2005. - 65(7). – P. 1005-1009.
159. Modi P., Arsiwalla T. *Hypertensive Retinopathy.* Treasure Island (FL). // StatPearls Publishing. - 2022.
160. Muiesan M.L., Grassi G. Assessment of retinal vascular changes in hypertension: New perspectives. // *J Hypertens.* – 2006. - 24(5). – P. 813-814.
161. Mulè G., Vadalà M., La Blasca T., Gaetani R., Virone G., Guarneri M., Castellucci M., Guarrasi G., Terrasi M., Cottone S. Association between early-stage chronic kidney disease and reduced choroidal thickness in essential hypertensive patients. // *Hypertens Res.* – 2019. - Vol.42, №7. - P. 990-1000.
162. Nemiroff J., Kuehlewein L., Rahimy E., Tsui I., Doshi R., Gaudric A., Gorin M.B., Sadda S., Sarraf D. Assessing Deep Retinal Capillary Ischemia in Paracentral Acute Middle Maculopathy by Optical Coherence Tomography Angiography. // *American Journal of Ophthalmology.* – 2016. Vol.162. - P. 121-132.
163. Nemiroff J., Phasukkijwatana N., Sarraf D. Optical Coherence Tomography Angiography of Deep Capillary Ischemia. // *Dev Ophthalmol.* - 2016. - Vol.56. – P.139-145.
164. Newman A., Andrew N., Casson R. Review of the association between retinal microvascular characteristics and eye disease. // *Clin Exp Ophthalmol.* – 2018. - 46(5). – P. 531-552.
165. Novo J., Rouco J., Barreira N., Ortega M., Penedo M.G., Campilho A. Wivern: a Web-Based System Enabling Computer-Aided Diagnosis and

Interdisciplinary Expert Collaboration for Vascular Research. // Journal of Medical and Biological Engineering. – 2017. – 37. – P. 920–935.

166. Ong Y.T., Wong T.Y., Klein R. et al. Hypertensive retinopathy and risk of stroke. // Hypertension. – 2013. – 62. – P. 706–711.

167. Pache M., Kube T., Wolf S., Kutschbach P. Do angiographic data support a detailed classification of hypertensive fundus changes? // J Hum Hypertens. – 2002. - 16(6). – P. 405-410.

168. Pascual-Prieto J., Burgos-Blasco B., Sanchez-Torija M.A., Fernandez-Vigo J.I., Arriola-Villalobos P., Garcia-Feijoo J., Martinez-de-la-Casa J.M. Utility of optical coherence tomography angiography in detecting vascular retinal damage caused by arterial hypertension. // Eur J Ophthalmol. – 2020. - Vol.30, №3. – P. 579-585.

169. Pakter H.M., Ferlin E., Fuchs S.C., et al. Measuring arteriolar-to-venous ratio in retinal photography of patients with hypertension: Development and application of a new semi-automated method. // Am J Hypertens. – 2005. - 18(3). – P. 417-421.

170. Pocij-Marciak W., Karska-Basta I., Kuźniewski M., Kubicka-Trząska A., Romanowska-Dixon B. Sudden visual deterioration as the first symptom of chronic kidney failure. // Case Rep Ophthalmol. – 2015. - 6(3). – P. 394–400.

171. Polska E., Simader C., Weigert G. Regulation of choroidal blood flow during combined changes in intraocular pressure and arterial blood pressure. // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2007. - Vol.48, №8. - P. 68–74.

172. Pontremoli R., Sofia A., Tirota A., Ravera M., Nicoletta C., Viazzi F., Bezante G.P., Borgia L., Bobola N., Ravazzolo R., Sacchi G., Deferrari G. The deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene is associated with target organ damage in essential hypertension. // J Am Soc Nephrol. – 1996. - 7(12). – P. 2550-2558.

173. Ponto K.A., Werner D.J., Wiedemer L. et al. Retinal vessel metrics: Normative data and their use in systemic hypertension: Results from the Gutenberg Health Study. // *J Hypertens.* – 2017. - 35(8). – P. 1635-1645.
174. Poplin R., Varadarajan A.V., Blumer K. et al. Prediction of cardiovascular risk factors from retinal fundus photographs via deep learning. // *Nat Biomed Eng.* – 2018. - 2(3). – P. 158–164.
175. Pournaras C.J., Rungger-Brändle E., Riva C.E. et al. Regulation of retinal blood flow in health and disease. // *Prog Retin Eye Res.* – 2008. - 27(3). – P. 284-330.
176. Porta M., Grosso A., Veglio F. Hypertensive retinopathy: There's more than meets the eye. // *J Hypertens.* – 2005. - 23(4). – P. 683-696.
177. Poulter N.R. Independent effects of smoking on risk of hypertension: small, if present. // *J Hypertens.* – 2002. - 20(2). – P. 171-172.
178. Porta M., Grosso A., Veglio F. Hypertensive retinopathy: There's more than meets the eye. // *J Hypertens.* – 2005. - 23(4). – P. 683-696.
179. Provis J.M. Development of the primate retinal vasculature. // *Prog Retin Eye Res.* – 2001. - 20(6). – P. 799-821.
180. Rahhal-Ortuño M., Fernández-Santodomingo A.S., Barreiro-González A., Díaz-Llopis M. Hypertensive choroidopathy and adrenal carcinoma: a new association. // *Arch Soc Esp Ophthalmol.* – 2019. - 94(1). – P. 37–40.
181. Rahimy E., Sarraf D. Paracentral acute middle maculopathy spectral-domain optical coherence tomography feature of deep capillary ischemia. // *Curr Opin Ophthalmol.* - 2014. - Vol.25, №3. – P. 207-212.
182. Ramezani A., Saberian P., Soheilian M., Parsa S.A., Kamali H.K., Entezari M., Shahbazi M.M., Yaseri M. Fundus autofluorescence in chronic essential hypertension. // *J Ophthalmic Vis Res.* – 2014. - 9(3). – P. 334-338.

183. Rao V.R.R.M., Natarajaboopathy R., Kumar K.M.S., Grace V.M.R.J. Hypertensive Retinopathy - Prevalence, Risk Factors and Comorbids. // Journal Evolution of Medical and Dental Sciences-Jemds. – 2016. – 5. – P. 6872–6874.
184. Reddy R. Usefulness of color Doppler imaging of orbital arteries in young hypertensive patients. //Proc Bayl Univ Med Cen. – 2019. Vol.32, №4. - P. 514-519.
185. Reichhart N., Haase N., Crespo-Garcia S. et al. Hypertensive retinopathy in a transgenic angiotensin-based model. // Clin Sci (Lond). – 2016. - 130(13). – P. 1075-1088.
186. Rezkallah A., Kodjikian L., Abukhashabah A., Denis P., Mathis T. Hypertensive choroidopathy: multimodal imaging and the contribution of wide-field swept-source oct-angiography. // Am J Ophthalmol Case Rep. – 2019. – 13. – P. 131–135.
187. Rim T.H., Teo A.W.J., Yang H.H.S. et al. Retinal vascular signs and cerebrovascular diseases. // J Neuroophthalmol. – 2020. - 40(1). – P. 44-59.
188. Ritt M., Harazny J.M., Ott C., Schlaich M.P., Schneider M.P., Michelson G., Schmieder R.E. Analysis of retinal arteriolar structure in never-treated patients with essential hypertension. // J Hypertens. – 2008. - Vol.26, №7. – P. 1427–1434.
189. Riva C.E., Pournaras C.J. Ocular circulation. // Adler's Physiology of the Eye. – 2011. - 243-245.
190. Rosove M.H. Thrombotic microangiopathies. – 2014. - Vol.43, №6. - P. 797-805.
191. Rotsos T., Andreanos K., Blounas S., Brouzas D., Ladas D.S., Ladas I.D. Multimodal imaging of hypertensive chorioretinopathy by swept-source optical coherence tomography and optical coherence tomography angiography. // Medicine (Baltimore). – 2017. - Vol.96, №39. – P. 8110.

192. Rubin D.S., Matsumoto M.M., Moss H.E., Joslin C.E., Tung A., Roth S. Ischemic Optic Neuropathy in Cardiac Surgery Incidence and Risk Factors in the United States from the National Inpatient Sample 1998 to 2013. // *Anesthesiology*. – 2017. – 126. – P. 810–821.
193. Saez M., González-Vázquez S., González-Penedo M., Barceló M.A., Pena-Seijo M., de Tuero G.C., Pose-Reino A. Development of an automated system to classify retinal vessels into arteries and veins. // *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. – 2012. - 108(1). – P. 367–376.
194. Saito M., Ishibazawa A., Kinouchi R., Yoshida A. Reperfusion of the choriocapillaris observed using optical coherence tomography angiography in hypertensive choroidopathy. // *Int Ophthalmol*. – 2018. - 38(5). – P. 2205–2210.
195. Sairenchi T., Iso H., Yamagishi K. et al. Mild retinopathy is a risk factor for cardiovascular mortality in Japanese with and without hypertension: the Ibaraki Prefectural Health Study. // *Circulation*. – 2011. - 124(23). – P. 2502–2511.
196. Sasongko M.B., Wong T.Y., Wang J.J. Retinal arteriolar changes: intermediate pathways linking early life exposures to cardiovascular disease? // *Microcirculation*. – 2010. - 17(1). – P. 21-31.
197. Sellam A., Glacet-Bernard A., Coscas F., Souied E.H. Abnormal retinal artery perfusion and optical coherence tomography angiography. // *J Fr Ophthalmol*. – 2017. - Vol.40, №5. - P. 353-362.
198. Silverman R.H., Urs R., Wapner R.J., Bearely S. Plane-Wave Ultrasound Doppler of the Eye in Preeclampsia. // *Transl Vis Sci Technol*. – 2020. - Vol.9, №10. – P. 14.
199. Simsek E.E., Kanar H.S., Kanar B.G. et al. Can ocular OCT findings be as a predictor for end-organ damage in systemic hypertension? // *Clin Exp Hypertens*. – 2020. - 42(8). – P. 733-737.

200. Shao L., Zhou L.X., Xu L., Wei W.B. The relationship between Subfoveal Choroidal Thickness and Hypertensive Retinopathy. // *Sci Rep.* – 2021. - Vol.11, №1. – P. 5460.
201. Szulc U., Dąbrowska E., Pieczyński J., Białkowski P., Narkiewicz K., Schmieder R.E., Harazny J. How to measure retinal microperfusion in patients with arterial hypertension. // *Blood Press.* – 2021. - Vol.30, №1. – P. 4-19.
202. Song Y.S., Kinouchi R., Ishiko S., Fukui K., Yoshida A. Hypertensive Choroidopathy with Eclampsia Viewed on Spectral Domain Optical Coherence Tomography. // *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* – 2013. – 251. – P. 2647–2650.
203. Steinegger K., Bergin C., Guex-Crosier Y. Malignant hypertension: clinical manifestations of 7 cases. // *Klinische Monatsblätter Fur Augenheilkunde.* – 2015. – 232. – P. 590–592.
204. Strachan M.W., McKnight J.A. Images in clinical medicine. Improvement in hypertensive retinopathy after treatment of hypertension. // *N Engl J Med.* – 2005. - 352(18). – P. 17.
205. Streese L., Brawand L.Y., Gugleta K. et al. New frontiers in noninvasive analysis of retinal wall-to-lumen ratio by retinal vessel wall analysis. // *Transl Vis Sci Technol.* – 2020. - 9(6). – P. 7.
206. Stryjewski T.P., Papakostas T.D., Eliot D. Multimodal Imaging of Elschnig Spots: A Case of Simultaneous Hypertensive Retinopathy, Choroidopathy, and Neuropathy. // *Seminars in Ophthalmology.* – 2016. – 15. – P. 1–3.
207. Stryjewski T.P., Papakostas T.D., Elliott D. Multimodal imaging of elschnig spots: a case of simultaneous hypertensive retinopathy, choroidopathy, and neuropathy. // *Semin Ophthalmol.* – 2017. - 32(4). – P. 397–399.
208. Stryjewski T.P., Papakostas T.D., Vavvas D. Proliferative hypertensive retinopathy. // *JAMA Ophthalmol.* – 2016. - 134(3). – P. 345-346.

209. Sun C., Ladores C., Hong J., Nguyen D.Q., Chua J., Ting D., Schmetterer L., Wong T.Y., Cheng C.Y., Tan A.C.S. Systemic hypertension associated retinal microvascular changes can be detected with optical coherence tomography angiography. // *Sci Rep.* - 2020. - Vol.10, №1. – P. 9580.
210. Sun Y., Smith L.E.H. Retinal vasculature in development and diseases. // *Annu Rev Vis Sci.* – 2018. – 4. – P. 101-122.
211. Sun C., Wang J.J., Mackey D.A., Wong T.Y. Retinal vascular caliber: Systemic, environmental, and genetic associations. // *Surv Ophthalmol.* – 2009. - 54(1). – P. 74-95.
212. Takayama K., Kaneko H., Ito Y. et al. Novel classification of early-stage systemic hypertensive changes in human retina based on OCTA measurement of choriocapillaris. // *Sci Rep.* – 2018. - 8(1). – P. 15163.
213. Traustason S., Hardarson S.H., Gottfredsdottir M.S. et al. Dorzolamide-timolol combination and retinal vessel oxygen saturation in patients with glaucoma or ocular hypertension. // *Br J Ophthalmol.* – 2009. - 93(8). – P. 1064-1067.
214. Triantafyllou A., Anyfanti P., Gavriilaki E., Zabulis X., Gkaliagkousi E., Petidis K., Triantafyllou G., Gkolias V., Pырpasopoulou A., Douma S. Association Between Retinal Vessel Caliber and Arterial Stiffness in a Population Comprised of Normotensive To Early-Stage Hypertensive Individuals. // *American Journal of Hypertension.* – 2014. – 27. – P. 1472–1478.
215. Tryfon R., Konstantinos A., Stelios B., Dimitrios B., Dimitrios S.L., Ioannis D.L. Multimodal Imaging of Hypertensive Choriorretinopathy by Swept-Source Optical Coherence Tomography and Optical Coherence Tomography Angiography. // *Medicine.* – 2017. – 96. – P. 39.
216. Tsai W.C., Li Y.H., Huang Y.Y. et al. Plasma vascular endothelial growth factor as a marker for early vascular damage in hypertension. // *Clin Sci (Lond).* – 2005. - 109(1). – P. 39-43.

217. Tso M.O., Jampol L.M. Pathophysiology of hypertensive retinopathy. // *Ophthalmol.* – 1982. – 89. – P. 1132–1145.
218. Tsukikawa M., Stacey A.W. A Review of hypertensive retinopathy and chorioretinopathy. // *Clin Optom (Auckl).* – 2020. – 12. – P. 67-73.
219. Vaajanen A., Kalesnykas G., Vapaatalo H., Uusitalo H. The expression of Masreceptor of the renin-angiotensin system in the human eye. // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* – 2015. - 253(7). – P. 1053-59.
220. Van den Born BJ, Hulsman CA, Hoekstra JB, Schlingemann RO, van Montfrans GA. Value of routine funduscopy in patients with hypertension: systematic review. // *BMJ.* – 2005. - Vol.331, №7508. - P. 73.
221. Velazquez-Villoria D., Marti Rodrigo P., DeNicola M.L., Zapata Vitori M.A., Segura García A., García-Arumí J. Swept source optical coherence tomography evaluation of chorioretinal changes in hypertensive choroidopathy related to HELLP syndrome. // *Retin Cases Brief Rep.* – 2019. - 13(1). – P. 30–33.
222. Verstappen M., Draganova D., Judice L. et al. Hypertensive choroidopathy revealing malignant hypertension in a young patient. // *Retina.* – 2019. - 39(5). – P. 12–13.
223. Uckaya G., Ozata M., Sonmez A., Kinalp C., Eyiletten T., Bingol N., Koc B., Kocabalkan F., Ozdemir I.C. Is leptin associated with hypertensive retinopathy? // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2000. - 85(2). – P. 683-687.
224. Wagener H.P. Classification of Retinal Lesions in the Presence of Vascular Hypertension / H. P. Wagener, G. E. Clay, J. F. Gipner // *Transactions of the American Ophthalmological Society.* - 1947. - Vol.45. - P. 57-73.
225. Wang J. Retinal and choroidal vascular changes in coronary heart disease: an optical coherence tomography angiography study / J. Wang, J. Jiang, Y. Zhang [et al.] // *Biomedical Optics Express.* - 2019. - Vol.10, N.4. - P. 1532-1544.
226. Wang S. Five-year incidence of retinal microvascular abnormalities and associations with arterial hypertension: the Beijing Eye Study 2001/2006 / S.

Wang, L. Xu, J.B. Jonas [et al.] // *Ophthalmology*. - 2012. - Vol. 119, N. 12. - P. 2592-2599.

227. Wang S., Xu L., Jonas J.B. et al. Major eye diseases and risk factors associated with systemic hypertension in an adult Chinese population: The Beijing Eye Study. // *Ophthalmology*. – 2009. - 116(12). – P. 2373-2380.

228. Wang Y. Pilot study of optical coherence tomography measurement of retinal blood flow in retinal and optic nerve diseases / Y. Wang, A.A. Fawzi, R. Varma [et al.] // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. - 2011. - Vol.52, N.2. - P. 840-845.

229. Wolffsohn J.S., Hurcomb P.G. Hypertension and the eye. // *Curr Hypertens Rep*. – 2002. - 4(6). – P. 471-76.

230. Wolz J., Audebert H., Laumeier I., Ahmadi M., Steinicke M., Ferse C., Michelson G. Telemedical assessment of optic nerve head and retina in patients after recent minor stroke or TIA. // *Int Ophthalmol*. – 2017. - 37(1). – P. 39-46.

231. Wong W., Gopal L., Chew Yip C. Hypertensive retinopathy and choroidopathy. // *Canadian medical association journal*. – 2020. - Vol.192, №14. – P. 371.

232. Wong T.Y., Mitchell P. The eye in hypertension. // *Lancet*. – 2007. – 369. – P. 425–435.

233. Wong T.Y., Mitchell P. Hypertensive retinopathy. // *N Engl J Med*. – 2004. – 351. – P. 2310–2317.

234. Wong T.Y., Coresh J., Klein R. et al. Retinal microvascular abnormalities and renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. // *J Am Soc Nephrol*. – 2004. – 15. – P. 2467–2473.

235. Wong T.Y., Klein R., Couper D.J. et al. Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the atherosclerosis risk in communities study. // *Lancet*. – 2001. - 358(9288). – P. 1134–1140.

236. Wong T.Y., Rosamond W., Chang P.P. et al. Retinopathy and risk of congestive heart failure. // JAMA. – 2005. – 293. – P. 63–69.
237. World Health Organization. A global brief on hypertension: silent killer, global public health crises (World Health Day 2013). // Geneva: WHO. - 2013.
238. Yalvac I. S. Correlation between optical coherence tomography results and the Scoring Tool for Assessing Risk (STAR) score in patients with ocular hypertension // European Journal of Ophthalmology. - 2010. - Vol. 20, N. 6. - P. 1018-1025.
239. Yip W. Retinal microvascular abnormalities and risk of renal failure in Asian populations // PloS One. - 2015. -Vol. 10, N. 2. - P. e0118076.
240. Zhang Y. Risk factors for hypertensive retinopathy in a Chinese population with hypertension: The Beijing Eye study // Experimental and Therapeutic Medicine. - 2019. - Vol. 17, N. 1. - P. 453-458.
241. Zheng Y, Cheung N, Aung T, et al. Relationship of retinal vascular caliber with retinal nerve fiber layer thickness: The singapore malay eye study. // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2009. - 50(9). – P. 4091-96.
242. Zhu P. The relationship of retinal vessel diameters and fractal dimensions with blood pressure and cardiovascular risk factors / P. Zhu, Y. Yuan, F. Huang, F. Lin // Journal of Hypertension. - 2016. - 34. - P. e165.
243. Zou B.J., Chen Y., Zhu C.Z., Chen Z.L., Zhang Z.Q. Supervised Vessels Classification Based on Feature Selection. // Journal of Computer Science and Technology. – 2017. – 32. – P. 1222–1230.