

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Диреев Артём Олегович

**АССОЦИАЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С
ПАТОЛОГИЕЙ ГЛАЗА И КАЛИБРОМ РЕТИНАЛЬНЫХ СОСУДОВ В
СТАРЕЮЩЕЙ ПОПУЛЯЦИИ Г. НОВОСИБИРСКА**

3.1.20. Кардиология

3.1.5. Офтальмология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук.

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Софья Константиновна Малютина

доктор медицинских наук

Елена Владиленовна Егорова

доктор медицинских наук

Ольга Николаевна Кулешова

Новосибирск – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Распространенность и клинико-прогностическое значение артериальной гипертензии, атеросклероз-ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета в популяции	13
1.1.1 Артериальная гипертензия	13
1.1.2 Атеросклероз-ассоциированные сердечно-сосудистые заболевания	14
1.1.3 Сахарный диабет	16
1.2 Поражение сетчатки при артериальной гипертензии	16
1.3 Поражение сетчатки при атеросклерозе.	22
1.4 Поражение сетчатки при сахарном диабете	27
1.5 Возрастные характеристики параметров микрососудистого русла сетчатки	35
1.6 Методы оценки ретинального русла сетчатки и его место в диагностике кардиометаболических заболеваний	52
1.7 Резюме по обзору литературы	61
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	62
2.1 Объект и дизайн исследования	62
2.2 Методы исследования	64
2.2.1 Эпидемиологические методы оценки артериальной гипертензии, сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска. Ультразвуковая оценка атеросклероза сонных артерий	64
2.3 Клинико-инструментальные методы исследования сетчатки глаза	66
2.3.1 Оценка остроты зрения для дали по таблицам Головина-Сивцева без коррекции и с коррекцией.	67
2.3.2 Измерение внутриглазного давления (ВГД)	67
2.3.3 Оценка изменений переднего и заднего отрезка глаза.	68
2.3.4 Получение изображений глазного дна при помощи фундус-камеры .	68

2.4 Калиброметрический анализ ретинальных сосудов	69
2.5 Статистическая обработка	73
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	75
3.1 Характеристика изучаемой популяционной выборки	75
3.2 Оценка ассоциаций артериальной гипертензии, атеросклероз- ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа с офтальмологическими заболеваниями в популяционной выборке 55–84 лет	78
3.3 Распределение количественных параметров микрососудистого русла сетчатки	91
3.4 Результаты оценки связи параметров калибromетрии сосудов сетчатки с полом и возрастом	93
3.5 Оценка ассоциаций артериальной гипертензии, атеросклероз- ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа с показателями калибromетрии ретинальных сосудов в популяционной выборке 55–84 лет	95
3.6 Клинические примеры	98
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	100
4.1 Ассоциации кардиометаболических и офтальмологических заболеваний в популяции старше 50 лет	100
4.2 Половозрастные зависимости параметров микрососудистого русла сетчатки в популяции от среднего до старческого возраста	103
4.3 Ассоциации калибра ретинальных сосудов с кардиометаболическими заболеваниями в популяции старше 50 лет	104
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	107
ВЫВОДЫ	110
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	112
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	115
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА	137

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

На сегодняшний день в мире отмечается увеличение продолжительности жизни человека, что ведёт к росту числа людей пожилого возраста и повышению пенсионного возраста населения. По данным федеральной государственной статистики, средняя продолжительность жизни в Российской Федерации в 2019 году составляла 73,4 года для населения в целом. Средняя ожидаемая продолжительность жизни (ОПЖ) для мужчин ниже, чем для женщин [1]. В странах Европы и США показатели ОПЖ выше в среднем на 8,0–8,5 лет [12]. Процессы увеличения продолжительности жизни ставят новые задачи перед общественным здравоохранением, способствуют развитию практической геронтологии и гериатрии [14]. Особое значение приобретает понятие «социально-активной старости» человека, появляется необходимость изучения механизмов, влияющих на активное долголетие.

Ведутся масштабные международные исследования по изучению влияния заболеваемости, инвалидизации, смертности пожилого населения на продолжительность общей и здоровой жизни и влияния этих процессов на человеческое общество [55].

В практической медицине возрастает актуальность изучения коморбидности заболеваний, характерных для процессов старения. Общеизвестно, что с возрастом происходят изменения всех систем в организме человека, при этом основную долю составляют сосудистые изменения. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) рассматривают как одну из главных причин инвалидности и смертности, в том числе людей работоспособного возраста [122]. Это, в свою очередь, оказывает влияние и на патологию органов-мишеней для ССЗ, в частности на поражение глаз. За последнее десятилетие патология сосудистой системы глаза приобрела первостепенное значение, как в отечественной, так и в мировой офтальмологии, являясь причиной слабовидения, слепоты и инвалидности по зрению не только среди пожилых лиц, но и среди молодого

населения [13].

Поражение микрососудистого русла сетчатки вызвано широким распространением атеросклероза и атеросклероз-ассоциированных ССЗ, артериальной гипертензии (АГ), и сахарного диабета, приводящих к локальным поражениям структур глаза как органа-мишени. Изменение параметров микрососудистого русла сетчатки, позволяют на ранних этапах выявить факторы риска и профилактировать развитие ССЗ, не дожидаясь манифестации клиники с обширным и невосполнимым уроном для организма [165].

Изменения микроциркуляторного русла сетчатки в большинстве случаев возникают при АГ. Неконтролируемое течение АГ приводит к поражению микроциркуляции сетчатки и зрительного нерва в виде гипертонической ангиопатии, ангиосклероза сосудов сетчатки и оптиконеуропатии. В тяжелых случаях развиваются острые сосудистые окклюзии артериол и венул сетчатки, приводящие к тяжелой и зачастую необратимой потере зрения.

При сахарном диабете процесс происходит типично: развитие микроангиопатии и нейропатии. Кроме того, сетчатка подвергается сильнейшей ишемизации, что приводит к развитию пролифераций, которые вторично могут вызывать тракционные отслойки сетчатки, глаукому, диабетическую катаракту [105].

Современными информативными методами исследования глазного дна являются офтальмоскопия, фоторегистрация глазного дна, флюоресцентная ангиография сетчатки, оптическая когерентная томография (ОКТ).

Степень разработанности темы диссертации

Поражение органа зрения при сердечно-сосудистых заболеваниях и сахарном диабете широко исследованы в клинике [110]. В то же время, меняются требования и подходы в отношении ССЗ. На первое место выходит выявление факторов риска развития ССЗ и их устранение, а также своевременная профилактика осложнений ССЗ. Популяционные исследования помогут решить данные задачи. Популяционные исследования офтальмологических поражений

преимущественно выполнены на североамериканских, европейских и азиатских популяциях [80; 141, 149].

Во всех крупных исследованиях возникают вопросы – насколько полученные данные об ассоциациях ССЗ с сосудистыми нарушениями сетчатки могут быть применимы к популяциям всего мира и насколько те или иные параметры специфичны для отдельных этнических групп? Учитывая, что прогрессия возрастных изменений имеет популяционную специфичность, анализ коморбидности основных ССЗ с сосудистыми поражениями органа зрения в российской (сибирской) популяции крайне актуален и может являться темой для выполнения диссертационной работы.

Цель исследования

Изучить ассоциации сердечно-сосудистых заболеваний с патологией глаза и калибром ретинальных сосудов в популяции г. Новосибирска в возрасте 55–84 лет.

Задачи исследования

1. Оценить распространенность артериальной гипертензии и атеросклероз-ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС, мозговой инсульт, атеросклероз сонных артерий) в популяционной выборке мужчин и женщин 55–84 лет города Новосибирска.
2. Проанализировать распределение и возрастные характеристики артерио-венозных соотношений сосудов сетчатки в популяционной выборке в диапазоне от среднего до старческого возраста.
3. Изучить ассоциации основных сердечно-сосудистых заболеваний с офтальмологическими заболеваниями в популяции г. Новосибирска в указанной выборке.
4. Определить характер и степень выраженности изменений калибров сосудов сетчатки при артериальной гипертензии, атеросклероз-ассоциированных ССЗ и сахарном диабете 2 типа в популяционной выборке от среднего до старческого возраста.

Научная новизна

Впервые на популяционном уровне в российской выборке определены ассоциации и варианты коморбидности сердечно-сосудистых и офтальмологических заболеваний при старении. В частности, при артериальной гипертензии выявлены высокая частота гипертензивной ретинопатии (ГР) (более 80 %) и коморбидность с возрастной макулодистрофией (ВМД), катарактой и диабетической ретинопатией (ДР); при атеросклерозе сонных артерий – коморбидность с ГР и катарактой, при ИБС – коморбидность с катарактой, при сахарном диабете 2 типа – умеренная частота ДР (около 9 %) и коморбидность с глаукомой, катарактой и ГР; в возрасте 55–84 лет обнаружена существенная частота признаков ГР при нормотензии.

Впервые в российской популяционной выборке определены половозрастные зависимости показателей калибров и артерио-венозных соотношений сосудов сетчатки в диапазоне от среднего до старческого возраста. При этом элементом новизны является применение в исследовании полуавтоматической системы калибromетрии ретинальных сосудов взамен описательных методик оценки глазного дна.

Впервые на популяционном уровне в российской выборке показаны особенности количественных показателей калибromетрии сосудов сетчатки при артериальной гипертензии, атеросклероз-ассоциированных заболеваниях и сахарном диабете 2 типа в диапазоне от среднего до старческого возраста.

Теоретическая и практическая значимость работы

Исследование выявило существенную частоту и конкретные варианты коморбидности сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа с офтальмологическими заболеваниями, установило ассоциации между изменением диаметров сосудистого русла сетчатки, возрастом и кардиометаболическими заболеваниями.

Выявленные варианты коморбидности и изменений артериовенозных соотношений сетчатки имеют теоретическое значение в отношении

понимания патогенеза поражения глаза как органа-мишени при кардиометаболических заболеваниях и общности ряда механизмов. Установлена прямая независимая связь АГ с ГР и с сужением ретинальных сосудов (CRAE и CRVE). Одновременно существенная частота признаков ГР у нормотоников и при субклиническом атеросклерозе частично связана с вкладом неоптимального «высокого нормального» АД и предполагает влияние маскированной АГ и повышения артериальной жесткости, сопровождающихся поражением сетчатки на доклинической стадии. Помимо традиционной связи СД 2 с ДР, коморбидность СД 2 с глаукомой поддерживает роль дисметаболических механизмов в их развитии. Связи каротидного атеросклероза с катарактой предполагают ряд общих механизмов в развитии этих заболеваний.

В практическом отношении, полученные данные о частоте и вариантах коморбидности применимы для своевременной диагностики поражений глаза у пациентов с АГ, СД 2, субклиническим атеросклерозом, ИБС и ССЗ. В частности, в коморбидных связях АГ – гипертоническая ретинопатия и снижение CRAE и AVR могут являться маркером выявления ранних стадий АГ и оценки степени тяжести АГ. Показанные связи СД 2 с частотой ДР, глаукомы и уменьшением калибров сосудов сетчатки важно учитывать для своевременной диагностики осложнений СД 2. При субклиническом атеросклерозе сонных артерий возрастает частота ГР и катаракты.

Полученные данные могут быть использованы при массовых профилактических обследованиях, в практике общетерапевтических, кардиологических, офтальмологических, геронтологических отделений и врачей общей практики. Полуавтоматические системы калибromетрии в виду большей объективности и объема презентуемых данных имеют преимущества перед традиционными методиками описания глазного дна и могут быть использованы с целью выработки стандартизированной стратегии профилактики и лечения офтальмологических осложнений у пациентов различного профиля, а также могут применяться в образовательном процессе.

Методология и методы диссертационного исследования

Для выполнения диссертационной работы последовательно применялись методы научного познания. На основе эпидемиологического подхода объектом исследования явилась популяционная выборка мужчин и женщин 55–84 лет (жителей одного из районов г. Новосибирска), обследованная с откликом 60,1 %. Работа выполнена в дизайне кросс-секционного исследования. Использованы клинико-эпидемиологические и лабораторные методы оценки ССЗ, их факторов риска, социо-демографических характеристик; клинические и инструментальные методы исследования офтальмологических заболеваний; статистические методы анализа данных. Диссертационная работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ № 20-15-00371 и бюджетного Государственного задания НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, ГЗ № АААА-А17-117112850280-2.

Положения, выносимые на защиту

1. В популяционной выборке мужчин и женщин 55–84 лет артериальная гипертензия ассоциировалась с увеличением частоты гипертонической ретинопатии более чем в 2 раза независимо от других факторов; увеличение при артериальной гипертензии частоты возрастной макулярной дистрофии, катаракты и диабетической ретинопатии объяснялось возрастом и метаболическими факторами и нивелировалось в мультивариантных моделях.

2. Атеросклероз сонных артерий ассоциировался с увеличением частоты гипертонической ретинопатии в 1,6 раз независимо от возраста, пола и курения. ИБС, каротидный атеросклероз и объединенная категория ССЗ сопровождалась увеличением частоты катаракты, и эти связи объяснялись вкладом возраста и курения. Сахарный диабет 2 типа ассоциировался с диабетической ретинопатией и увеличением частоты глаукомы в 2 раза независимо от других факторов.

3. В новосибирской популяционной выборке увеличение возраста в диапазоне 55–84 лет сопровождалось уменьшением калибров артериол и венул сетчатки независимо от пола.

4. Среди мужчин и женщин 55–84 лет наличие артериальной гипертензии обратно ассоциировалось с калибрами артериол и венул сетчатки (CRAE, CRVE) и отношением AVR (независимо от других факторов – для CRAE и AVR); атеросклероз сонных артерий сопровождался увеличением; в условиях мультивариантной стандартизации ИБС и ССЗ слабо-положительно связаны с CRAE и AVR; сахарный диабет 2 типа обратно связан с параметрами CRAE и CRVE.

Степень достоверности

Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным объемом выборки ($n = 1011$), построенной согласнорасчету по номограмме Альтмана, и вариантом первичных точек исследования с уровнем значимости 95 % и мощностью выборки 80 %. Обследование проведено с достаточным откликом (60,1 % для третьего этапа и 84 % для подвыборки). Формирование выборки проводилось из популяционной когорты, исходно сформированной случайным образом в двух типичных районах г. Новосибирска и стратифицированной по полу и возрастным группам.

Стандартизованные методы исследования с внутренним контролем качества по протоколу международного проекта и внешним контролем референсной лаборатории (CentreforPublicHealthQueen'sUniversityBelfast) также являются основанием достоверности результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе.

В работе также использованы современные методы инструментальной диагностики на сертифицированном оборудовании – визометрия, авторефрактометрия (HuvitzHRK-7000A, Южная Корея), измерение внутриглазного давления (ВГД) (Icare, Финляндия), биомикроскопия, фотофиксация глазного дна (Visucam 524 CarlZeiss, Германия), калиброметрический анализ сосудов сетчатки (Vampire, Великобритания), УЗИ сонных артерий (Vividq, GEHealthCare, Норвегия). Биохимическое исследование крови выполнено в лаборатории, имеющей стандартизацию по внутреннему и

внешнему федеральному контролю качества. Статистическая обработка данных проводилась на основе пакета программ SPSS (v.13.0), использовали современные методы анализа (проверка на нормальность с тестом Колмогорова-Смирнова, применение непараметрических критериев, ANOVA, логистический регрессионный анализ) – методы анализа адекватны поставленным задачам. Результаты исследования опубликованы в реферируемых изданиях и не получили существенных критических замечаний и комментариев.

Апробация и внедрение результатов исследования

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на международных и российских конгрессах и конференциях в виде устных и постерных докладов: Конгрессе Чешского общества атеросклероза – 2018 (XXII kongres o ateroskleróze, 6–8 prosince 2018) (г. Оломоуц, (Чехия), 2018 г.), съезде кардиологов СФО (Новосибирск, 2021.)

Материалы и выводы диссертации используются в работе Клиники НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН и ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1», а также в учебном процессе на кафедре терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2021).

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России по теме: «Клинико-морфологические и молекулярно-биологические основы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов и коморбидных состояний у взрослых и детей», номер государственной регистрации АААА-А15-115120910171-1.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, в том числе 4 статьи в

научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 3 статьи в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 141 странице, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 183 источниками, из которых 160 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 14 таблиц и 17 рисунков.

Личный вклад автора

Автор лично проводил диагностические исследования офтальмологического профиля и участвовал в стандартизированной оценке сердечно-сосудистых заболеваний, формировал заключения для участников исследования, в том числе пилотной части, выполнил анализ всех полученных снимков глазного дна с помощью специализированного программного обеспечения Vampire (Centre for Clinical Brain Sciences, University of Edinburgh, Edinburgh, UK) и проводил анализ полученных результатов. Принимал участие в разработке офтальмологического протокола, формы кодировки, совместно с другими исследователями формировал базу данных. Статистическая обработка проводилась при поддержке старшего научного сотрудника «НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФИЦ ИЦИГ СО РАН» – Щербаковой Л. В. Написал и опубликовал в соавторстве печатные работы в журналах, рекомендованных Перечнем ВАК, в которых нашли отражение полученные результаты.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Распространенность и клинико-прогностическое значение артериальной гипертензии, атеросклероз-ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета в популяции

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности – на их долю приходится более 30 % смертей в мире [97]. Высокий показатель смертности мотивирует на разработку более современных методов выявления рисков ССЗ.

Среди факторов риска, способствующих развитию ССЗ, артериальная гипертензия является наиболее важным, модифицируемым и независимым фактором риска.

По данным ВОЗ, в 2014 г. распространенность артериальной гипертензии у взрослых в возрасте 18 лет и старше составляла около 22 % [97].

1.1.1 Артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия является ведущей причиной преждевременной смерти во всем мире. В США в 2015 г. на долю АГ приходилось почти 10 миллионов смертей [50].

АГ широко распространена и на территории Российской Федерации [21]. Известно, что артериальная гипертензия (АГ) является важнейшим фактором риска в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): хроническая сердечная недостаточность (ХСН), ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ), цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ). Тем не менее, АГ встречается у 36,6 % мужчин и 42,9 % женщин взрослого населения. А в возрастной группе до 30 лет, по данным разных авторов, встречаемость АГ находится в пределах от 4 до 20,8 % [18].

По данным авторов, исследовавших АГ в различных субъектах Российской Федерации, распространенность АГ составляет от 26 до 56 % населения. Анализ половозрастных характеристик АГ показывает, что АГ наиболее распространена среди женщин в возрастной группе старше 45–55 лет. В возрастной популяции 45–55 лет артериальная гипертензия наиболее распространена среди мужчин. Стоит отметить, что по мере увеличения возраста исследуемой популяции увеличивается и распространенность АГ [18].

Обращает на себя внимание и тот факт, что в сибирских регионах частота выявления АГ также была выше, чем в среднем по России [7;8; 15].

1.1.2 Атеросклероз-ассоциированные сердечно-сосудистые заболевания

В 54 странах-членах ЕС в 2017 году насчитывалось 108,7 миллиона человек, живущих с ССЗ. Средняя стандартизованная по возрасту распространенность заболевания на 100 тыс. жителей каждой страны-участника исследования составила 6595 человек: от 5254 человек в Норвегии до 8766 человек в Болгарии. Среди страдающих ССЗ было больше женщин – 55,7 млн, чем мужчин – 52,9 млн

В период с 1990 по 2017 год медиана стандартизированной по возрасту распространенности ССЗ на 100 000 человек оставалась относительно стабильной на уровне 7155 человек в 1990 году против 6595 в 2017 году. Умеренный рост распространенности наблюдался во всех странах, кроме семи (Ливия, Египет, Грузия, Российская Федерация, Литва, Азербайджан, Босния и Герцеговина), достигнув пика в Португалии, где распространенность увеличилась на 27 % за 27-летний период [87].

По данным исследования Timmis A. et al. [87], 34,9 млн человек из европейских стран, преимущественно мужчины, страдали от ИБС. Средняя стандартизованная по возрасту распространенность заболевания на 100 тыс. жителей каждой страны-участника исследования составила 2270 (от 1156 в Португалии до 3 000 в Египте). Как у женщин, так и у мужчин распространенность была выше среди стран Восточной Европы и Северной

Африки по сравнению с западноевропейскими странами. В период с 1990 по 2017 год распространенность ИБС на 100 тыс. человек отражает снижение с 2482 человек в 1990 до 2270 человек в 2017 году (таблица 1).

Таблица 1 – Распространенность атеросклероз-ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний в европейских странах (мужчины и женщины)

Атеросклероз- ассоциированные ССЗ	Всего (млн чел.)	Муж. (млн чел.)	Жен. (млн чел.)	Распространенность на 100 тыс. (чел.) 1990 г.	Распространенность на 100 тыс. (чел.) 2017 г.
ССЗ	108,7	52,9	55,7	7 155	6 595
ИБС	34,9	18,7	16,2	2 482	2 270
МИ	20,4	9,06	11,4	1 405	1 276
Заболевание периферических сосудов	25,8	12,0	13,8	1 468	1 460

В 2017 г. в европейских странах насчитывалось 20,4 млн человек, живущих с инсультом. Среди них женщин с инсультом 11,4 млн чел, а мужчин 9,06 млн человек. Распространенность инсульта на 100 тыс. жителей составила 1276 человек. Распространенность была выше в странах Восточной Европы и Северной Африки по сравнению со странами Западной Европы. С 1990 по 2017 год распространенность инсульта на 100 тыс. человек показала небольшое снижение с 1 405 в 1990 г. до 1 276 в 2017 г. [87].

От заболеваний периферических сосудов в европейских странах в 2017 г. страдали 25,8 млн человек, при этом большая часть случаев заболевания относилась к женщинам (13,8 млн). В общей сложности в 37 странах было зафиксировано небольшое снижение возраста распространенности периферических заболеваний сосудов, которая превысила 20 % в Великобритании, Италии и Норвегии. Увеличение распространенности заболевания, наблюдавшееся в 17 странах, всегда было небольшим и никогда не превышало 8 % [87] (см. таблица 1).

Таким образом, снижение заболеваемости ССЗ за последние 27 лет было незначительным, а в 11 европейских странах вообще отсутствовало.

Распространенность основных компонентов ССЗ – ИБС и инсульта в течение последних 27 лет демонстрировала незначительную тенденцию к снижению. Ишемическая болезнь сердца и инсульт составили 82 % случаев смерти от ССЗ в странах-членах ЕС.

1.1.3 Сахарный диабет

Общая численность пациентов с СД в РФ на 01.01.2019 г. составила 4 584 575 (3,12 % населения РФ), в том числе: СД 1 – 5,6 % (256,2 тыс.), СД 2 – 92,4 % (4,24 млн), другие типы СД – 2 % (89,9 тыс.). В настоящее время средняя распространенность СД 1 составляет 174,4 на 100 тыс. населения, СД 2 – 2885,7 на 100 тыс., других типов СД – 61,2 на 100 тыс. населения, выделяются регионы с более высокими показателями. С 2000 г. численность пациентов с СД в РФ выросла в 2,2 раза – с 2,043 млн до 4,58 млн человек. Как и во многих странах мира, в РФ продолжается рост распространенности СД, преимущественно СД 2, с ежегодным увеличением не менее чем на 250–300 тыс. пациентов. В течение 2018 г. выявлено 10 805 новых случаев СД 1 и 298 628 – СД 2 [23].

Однако, по данным исследования NATION на 26 тыс. участников, в 54 % случаев СД 2-готипа остается не выявленным [4].

Таким образом, распространенность СД 2 при активном скрининге по уровню гликированного гемоглобина (HbA1c) может достигать 8–9 млн чел.[4].

1.2 Поражение сетчатки при артериальной гипертензии

Артериальная гипертензия (АГ)– один из ведущих факторов риска смертности от ССЗ. Во всем мире более 1 миллиарда человек страдают от АГ. Старение создает предпосылки для увеличения распространенности АГ, которая к 2025 году достигнет около 1,5 миллиарда человек. Высокое артериальное

давление (АД) – главная глобальная причина преждевременной смерти, на его долю приходится почти 10 миллионов смертельных случаев в 2015 г. АД также является главным фактором риска для развития хронической сердечной недостаточности (ХСН), фибрилляции предсердий, хронических болезней почек (ХБП) и снижения когнитивных способностей в пожилом возрасте [34]. Кроме того, высокое АД оказывает сильное воздействие на сосудистое русло глаза, что приводит к тяжелым повреждениям сетчатки и зрительного нерва.

Гипертоническая ретинопатия (ГР) является наиболее распространенным проявлением АД, развивающимся вследствие острого подъёма и/или хронического высокого артериального давления. В качестве маркеров гипертонического повреждения сетчатки, отражающих серьезность и продолжительность повышения АД, выступают разнообразные изменения сосудов сетчатки [25; 33; 34; 70].

Клинические проявления повреждений сетчатки оценены в разных классификациях разными авторами. Классической классификацией ГР является классификация Кита-Уодженер-Баркера (KWB) [109], согласно которой выделялось четыре уровня повреждений сетчатки: стадия 1 (сужение), стадия 2 (артериовенозные перекрестия), стадия 3 (кровоотечения и экссудаты) и стадия 4 (отек зрительного нерва).

Но, несмотря на распространенность, данная классификация имела ряд недостатков, к которым можно отнести сложность в дифференцировке 1-й и 2-й стадии в практической деятельности. Более того, не было достоверной корреляции стадии ретинопатии с уровнем АД [70]. По этим причинам Митчеллом-Вонгом была предложена в 2004 г. упрощенная версия классификации, которая объединяла стадии 1 и 2 KWB [181].

Система оценки Митчелла-Вонга выделяла следующие типы ГР. Легкий: общее сужение артериол, центральное сужение артериол, артериовенозные перекрестия, отражение стенки артериол (симптом медной или серебряной проволоки), или комбинация этих знаков. Умеренный: кровоотечения (в виде пятна или точки), микроаневризмы, твёрдые и мягкие экссудаты, или комбинация этих

знаков. Злокачественный: признаки умеренной ретинопатии в сочетании с отеком диска зрительного нерва, наличие сильно повышенного АД, составляющее систолическое АД, равное или выше 180 мм рт. ст. и/или диастолическое АД, равное или выше 120 мм рт. ст.

Появление оптической когерентной томографии (ОКТ) позволило предложить новую классификацию ГР с выделением легкой, умеренной, злокачественной без субретинального отека и злокачественной ГР с субретинальным отеком. Авторы полагают, что установленные на основе ОКТ уровни ретинопатии лучше соотносятся с максимально скорректированной остротой зрения (МКОЗ), в отличие от классификации KWB [33].

Так как сетчатка— самая доступная структура для изучения и визуализации микрососудистого русла организма, то появление программных пакетов распознавания сосудов сетчатки, точное измерение диаметра сосуда, его извитость формируют новый поток данных. Они требуют надежной интерпретации, поскольку сетчатка может иметь широкий прогностический потенциал в части оценки рисков ССЗ.

Однако прогностическое значение оценки ГР у пациентов с АГ было подвергнуто сомнению [174]. На основании этого [24], Европейское Общество Артериальной гипертензии и Европейское Общество Кардиологии (ESH, ESC) в 2013 году ставили под сомнения способности градирования 1-й и 2-й стадии ГР (по классификации KWB), так как возникала проблема внешней и внутренней воспроизводимости оценки 1-й и 2-й стадии среди офтальмологов. В пересмотренной редакции рекомендация ESH/ESC по менеджменту АГ в 2018 году [25] выявление ГР остается одним из главных диагностических критериев поражения органов-мишеней и указывает на прогноз.

Сосуды сетчатки и сосуды головного мозга имеют общее эмбриологическое происхождение, анатомические особенности и физиологические свойства, таким образом, сетчатка – это «окно в мозг» [45; 161]. Кроме того, ряд популяционных исследований продемонстрировали корреляцию между изменениями сосудов сетчатки с одной стороны и деменции и когнитивных нарушений с другой

стороны [45]. Признаки ГР, включающие артериовенозное пережатие, и любая ретинопатия, а также ее компоненты, были связаны с прогрессией лейкоареоза и мозговой капиллярной болезнью [137].

Другие исследования продемонстрировали, что определенные признаки ГР могли бы позволить установить типы мозгового инсульта. Так, в многоцентровом изучении пациентов с острым МИ различные гипертонические признаки ретинопатии были связаны с определенными подтипами инсульта. Например, сужение артериол сетчатки было связано с лакунарным инсультом, в то время как ретинальные кровоизлияния были связаны с кровоизлияниями в мозг [138]. В кросс-секционном исследовании Lindley R et al. (2009) проводилась оценка ассоциации острого лакунарного инсульта с картиной микрососудистого русла сетчатки. В исследовании принимали участие 1321 пациента в возрасте от 19 до 94 лет с острым ишемическим инсультом (31 % с лакунарным инсультом). После поправки на возраст, пол, место исследования, историю курения, АГ и СД у пациентов с лакунарным инсультом были более вероятны изменения микрососудов, чем у пациентов с другими подтипами инсульта: OR: 3.55 (95 % CI 1.77–7.12) фокальное сужение артериол; 1.96 (1.19–3.24) артериовенозное вдавление; 2.32 (1.42–3.79) усиленный рефлекс от стенки артериол (таблица 2).

В крупном популяционном исследовании Rotterdam Study [141], большой калибр венул сетчатки был связан с повышенным риском для МИ в популяции, в частности, с повышенным риском внутримозгового кровоизлияния.

Если изменения капилляров сетчатки предшествуют развитию нарушений в капиллярах мозга, значит, мы можем установить звено, в котором могли бы быть приняты превентивные меры с целью профилактики и лечения. Будущие исследования могли бы оценить полезность показателей, получаемых при исследовании сетчатки, в качестве индикатора потребности в более агрессивном сосудистом контроле факторов риска [137].

Значение оценки сосудов сетчатки не ограничивается только лишь головным мозгом. Показана связь ГР и с другими ССЗ, включая увеличенный риск ИБС [130] и застойной хронической сердечной недостаточности (ХСН)

[149]. В популяционном исследовании ARIC Liew Getal., 2009 [149] ГР оценивалась как предиктор смертности от коронарных заболеваний в группе из 2967 человек ($n = 199$ с СД 2 и $n = 2768$ без СД 2). За 12 лет 353 участника (11,9 %) скончались от ИБС. ГР наблюдалась у 57/199 (28,6 %) участников с СД 2 и у 268/2768 (9,7 %) без него. После поправки на сердечно-сосудистые факторы риска ретинопатия оставалась независимым предиктором смерти от ИБС как у людей с СД 2 ($HR = 2,21$, 95 %CI от 1,20 до 4,05), так и у лиц без диабета ($HR = ,33$, 95 %CI 1,02 до 1,83). Wong TY et al., 2003 [174] анализировали ГР с риском ХСН у 11612 участников когорты ARIC в возрасте от 49 до 73 лет. Общая заболеваемость ХСН за 7 лет составила 5,4 % (492 случая). У пациентов с ГР частота развития ХСН была выше, чем у пациентов без ретинопатии (15,1 % против 4,8 %, $p < 0,001$). После учета возраста, пола, расы, существовавшей ранее ИБС, среднего АД, СД 2, уровня глюкозы, уровня холестерина, курения, индекса массы тела и места исследования было установлено, что наличие ГР увеличивает риск развития ХСН в несколько раз ($RR = 1,96$; CI 95 % (1,51–2,54)) (таблица 2).

В последнее время можно отметить ряд успехов в изучении ГР, включающие фотофиксацию сосудистой сети сетчатки, последующий анализ изображений с помощью специального программного обеспечения, а также генетические исследования. Все вышеперечисленное позволяет не только улучшить знания патофизиологических процессов ГР, но и разработать новые методы лечения поражения органов-мишеней при АГ [152].

Для гипертензивной ретинопатии, являющейся распространенным проявлением АГ, показана убедительная и последовательная связь с МИ, хронической сердечной недостаточностью и смертностью от ИБС. Дискутабельным остается вопрос о прогностической значимости ГР в зависимости от ее степени. Разброс данных в популяционных исследованиях ГР может быть связан с методологической вариабельностью оценок.

Таблица 2–Связь патологических изменений сетчатки с артериальной гипертензией

Источник	Выборка/ возраст	Дизайн исследования	Независимая переменная		Зависимая переменная (исход)	OR/HR/RR (95 % CI)	p-value
Liew G. 2009	2967 муж.и жен. возраст НД	ARIC Популяционное Когортное.	ГР		ИБС смертность	HR = 1,33 (1,02–1,83)	0,016
Wong TY. 2003	11612 муж.и жен. 60,0 ± 5.6 лет	ARIC Популяционное Когортное	ГР		Застойная сердечная недостаточность	RR = 1,96 (1,51–2,54)	< 0,001
Lindley RI. 2009	1321 муж.и жен 67 (58–76) лет	Лакунарный МИ Клиническое Кросс-секционное	ГР	Локальное сужение артериол	Лакунарный МИ	OR = 3,55 (1,77–7.12)	0,25
				Артериовенозное пережатие		OR = 1,96 (1,19–3.24)	0,13
				Усиленный рефлекс с артериол		OR = 2,32 (1.42–3,79)	0,004
Примечание: CI – доверительный интервал; ГР – гипертоническая ретинопатия; МИ – мозговой инсульт; ОКС – острый коронарный синдром; HR– отношение шансов; OR – отношение рисков; RR- относительный риск; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ИБС – ишемическая болезнь сердца; НД – нет данных.							

1.3 Поражение сетчатки при атеросклерозе

Ведущей причиной поражений головного мозга, сосудов сердца и нижних конечностей является атеросклероз, развитие которого приводит к стенозированию артериального русла. Скрытое начало течения заболевания, задолго до его клинических проявлений, и наличие предшествующих факторов риска определяют целесообразность профилактических мер в отношении атеросклероза [6]. Атеросклеротическое поражение коронарных и интракраниальных сосудов находится в фокусе внимания медицинского сообщества в виду тяжести урона, наносимого основными ССЗ – ишемической болезнью сердца (ИБС), в т. ч. инфарктом миокарда (ИМ) и мозговым инсультом (МИ) [44].

Вопросы профилактики ИМ и МИ среди прочих подходов, актуализировали работы, посвященные исследованию микрососудистого русла сетчатки [165].

Сосуды сетчатки являются структурой, которая отражает микроваскулярное кровообращение, и показано их значение, как прогностических маркеров атеросклероз-ассоциированных ССЗ [69; 73; 125].

Учитывая легкую доступность сосудов сетчатки к визуализации микроциркуляторного русла, появляется необходимость оценки того, насколько характеристики капилляров сетчатки отражают сосудистое и, в том числе, капиллярное русло всего организма.

Имеются данные, что процесс атеросклеротического поражения сонных артерий соответствует аналогичному процессу в сосудах сетчатки, так как анатомически они являются ответвлением сонных артерий [162]. В одном из недавних исследований была произведена оценка связи сосудистой ретинопатии и атеросклеротического поражения сосудов конечностей, однако, несмотря на четкие и уверенные ассоциации ретинопатии с ИБС и МИ, авторы получили противоречивые результаты по связям ретинопатии с атеросклерозом периферических артерий [93].

Основным проявлением атеросклеротического поражения сосудистого русла сетчатки является глазной ишемический синдром (ГИС). ГИС – это

симптомокомплекс ишемических поражений артерий глаза и каротидных артерий, объединённый в виду общности анатомии и протекающих патофизиологических процессов в этих сосудах. Данный синдром чаще поражает мужчин старше 50 лет [85; 162; 179].

В основе патогенеза ГИС лежат два механизма: 1-й – разрыв атеросклеротической бляшки в стенозированной сонной артерии приводит к центральной эмболии и окклюзии центральной артерии сетчатки (ЦАС), которая вызывает острую ишемию кровообращения артерии сетчатки и 2-й – атеросклеротическое сужение сонных артерий вызывает общее уменьшение перфузии сосудов глаза, после чего хроническая недостаточность перфузии приводит к хронической или острой ишемии сетчатки и зрительного нерва [155; 162].

Острые окклюзионные поражения центральной артерии сетчатки (ЦАС) бывают 2 видов: 1-й – окклюзия всего ствола артерии сетчатки и 2-й – окклюзия ветви центральной артерии сетчатки [98]. Пациенты с окклюзией ЦАС часто имеют повышенный риск сердечной и мозговой ишемии и им показано обследование головного мозга на предмет срочного вмешательства [48; 132].

Данные, полученные из недавних популяционных исследований, подтверждают, что окклюзия ЦАС увеличивает риск острого коронарного синдрома (ОКС) и ИМ [171]. Например, в популяционном исследовании ChangYetal. (2015) изучались ассоциации риска острого коронарного синдрома с окклюзией ЦАС. В исследовании принимали участие 4 816 взрослых тайванцев: $n = 688$ с окклюзией ЦАС и случайная выборка, $n = 4128$, которая была сопоставима с основной группой по возрасту, полу, сопутствующим заболеваниям (сахарный диабет, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, хронические болезни почек и фибрилляция предсердий). 37 пациентов в группе ОЦАС (5,38 %) и 138 контрольных (3,34 %) имели ОКС ($p = 0,0063$) в течение периода наблюдения, что привело к значительно более высокому риску ОКС в группе ОЦАС (отношение рисков, Hazardratio [HR] 1,67, 95 %Confidenceinterval [CI] от 1,16 до 2,40). После корректировки на потенциально связанные факторы

(конфаундеры), HR для ОКС в группе ОЦАС был в 1,72 (95 %CI от 1,20 до 2,47) раз выше, чем в контрольной группе. При стратификации по типу ОЦАС, скорректированный HR для ОКС составил 3,57 (95 %CI от 2,09 до 6,10) для центральной подгруппы ОЦАС (таблица 3).

Помимо сердца окклюзия ЦАС повышает риск ишемических поражений головного мозга, при этом сама окклюзия может развиваться до мозгового инсульта, параллельно ему или после [66; 151]. Целью исследования Parketal. (2015) являлось исследование риска острого ИМ и МИ у пациентов с ОЦАС. Из 1655 пациентов корейского происхождения с ОЦАС в 2009–2010 гг. у 165 был МИ и/или ОИМ (ишемический инсульт у 139, геморрагический инсульт у 13 и ОИМ у 15 человек). Период наблюдения составлял 365 дней до и после возникновения ОЦАС. Относительный риск (relative risk, RR) МИ/ ОИМ через 1–30 дней после появления ОЦАС значительно увеличился (RR = 14,0; 95 %CI, 8,90–22,00); RR достиг максимума в течение 1–7 дней после возникновения ОЦАС (44,51; 95 % ДИ, 27,07–73,20), и повышенный риск присутствовал в течение первых 30 дней. Относительный риск МИ/ОИМ также значительно увеличился за 1–30 дней (RR = 6,82; 95 %CI, 4,01–11,60) и от 31 до 90 дней (RR = 2,86; 95 %CI, 1,66–4,93) до возникновения ОЦАС. Субанализ только ишемического мозгового инсульта показал сходные, увеличенные коэффициенты риска (таблица 3).

Источник	Выборка/ возраст	Дизайн исследования	Независимая переменная		Зависимая переменная (исход)	OR/HR/RR (95 % CI)	p-value
Chang Y. 2015	4816 муж.и жен. 61,55 ± 15.11 лет	ОЦАС Клиническое когортное	АТ	ОЦАС	ОКС	HR = 3,57(2,09–6,10)	< 0,05
				ОВЦАС		HR = 1,27 (0,81–1,99)	< 0,05
Park S2015	1655 муж.и жен. 61.6 ± 15.0 лет	ОЦАС Клиническое	АТ	За 31-90 дн. до ОЦАС	ОИМ+ишемически йМИ + геморрагический МИ	RR = 2,86 (1,66–4,93)	НД
				За 1-30 дн. до ОЦАС		RR = 6,82 (4,01–11,60)	
				1-30 дн. после ОЦАС		RR = 14,0(8,90–22,0)	
						Ишемический МИ	RR = 21,0 (12,80–36,0)
Примечание:CI – доверительный интервал; МИ – мозговой инсульт; АТ – Атеросклероз; ОЦАС – окклюзия центральной артерии сетчатки; ОВЦАС – окклюзия ветви центральной артерии сетчатки; ОИМ – Острый инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром; HR отношение шансов; OR – отношение рисков; RR – относительный риск; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ИБС – ишемическая болезнь сердца; НД – нет данных.							

Острые артериальные ишемии сетчатки (ЦАС, ветви ЦАС) должны быть признаны тяжелыми состояниями глаз, отражающими повышенный риск последующей сердечной и цереброваскулярной ишемии. Все пациенты должны как можно быстрее получить обследование на предмет МИ, включая МРТ[155].

Учитывая прямые ассоциации атеросклеротического поражения сонных артерий с ГИС, помимо артерий сетчатки при атеросклерозе, может нарушаться кровоснабжение и зрительного нерва в виде неартериитной переднеишемической оптической невропатии (nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION)). Патофизиология NAION остается плохо понятной и складывается из комбинации системных сосудистых факторов риска (атеросклероз) с местными факторами (на уровне диска зрительного нерва), приводящей к ишемии зрительного нерва.

Сосудистый механизм NAION, как предполагают, включает локализованный атеросклероз и острую недостаточную перфузию из коротких задних цилиарных артерий, а не тромбоэмболию, как при окклюзии ЦАС [106; 108]. Однако согласно недавнему исследованию, частота фибрилляции предсердий и ишемической болезни сердца является схожей между пациентами с окклюзией ЦАС и NAION, несмотря на различие механизмов поражения. Таким образом, хотя NAION и не является эмболической болезнью, она имеет общие сосудистые факторы риска с облитерирующими нарушениями кровоснабжения сетчатки [52]. Большое количество исследований продемонстрировали уверенную связь переднеишемической оптической невропатии с мужским полом, а также со множеством сосудистых факторов риска, включая дислипидемию, диабет, артериальную гипертензию, гиперкоагуляцию, анемию [71; 94; 99].

Таким образом, микрососудистое русло сетчатки является самым доступным методом визуализации капилляров и представляет возможности исследования риска ССЗ. По опубликованным данным атеросклеротическое поражение микрососудистого русла сетчатки является фактором риска острого коронарного синдрома, инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта (МИ). Однако вопрос тождественности атеросклеротических процессов в сосудистом русле сетчатки и в периферических артериях остается открытым

1.4 Поражение сетчатки при сахарном диабете

Распространенность сахарного диабета 2-го типа (СД 2) по прогнозам увеличится с 463 миллионов в 2019 до 642 миллионов к 2040, а это значит, что осложнения диабета станут еще более серьезной проблемой в будущем [102]. Наиболее распространенным осложнением СД 2 является диабетическая ретинопатия (ДР). ДР остается главной причиной предотвратимой слепоты у трудоспособного населения в развитых странах [75; 78; 96].

Общепризнанной теорией долгое время являлось суждение, что в основе ДР лежит нарушение микроциркуляции в измененных капиллярах (микроангиопатия), однако увеличивается количество данных, свидетельствующих о нейродегенеративных процессах, предшествующих расстройству микроциркуляции [157; 158]. Таким образом, ДР может быть установлена и без наличия капиллярных нарушений. К примеру, Американская ассоциация диабета (ADA) определила ДР как нейроваскулярное осложнение диабета [77].

Основными факторами риска для развития ДР является продолжительность болезни, плохой гликемический контроль (высокие уровни HbA1c) и наличие сопутствующей АГ. К факторам риска также можно отнести высокий индекс массы тела, беременность и хирургию катаракты [75].

Колебания глюкозы (ГЛ) в плазме крови также является фактором, способным предсказать развитие и прогрессию ДР. Введение непрерывного контроля ГЛ крови (фиксирующего ее профиль за многие дни) обеспечило возможность развивать метрики гликемического контроля, передающие ценную информацию, кроме того подкрепляемую уровнем HbA1c. Недавний систематический обзор и мета-анализ ZhaoQ., et al., 2019 обобщенно показали, что высокие колебания глюкозы были тесно связаны с риском ДР [2].

Существует доказанная прямая связь между уровнем ГЛ крови и прогрессией ДР. В исследовании UKPDS стабилизация уровня глюкозы привела к 39 % сокращению показаний к лазерной коагуляции сетчатки в случае СД 2 [89].

Контроль уровня гликемии среди людей с сахарным диабетом 1-го типа в исследовании Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) снизил риск новой ретинопатии на 76 % и прогрессии существующей ретинопатии на 54 % [172]. Новые данные гласят, что, удерживая уровень HbA1c ниже 7,6 %, можно предотвратить пролиферативную ДР в течение максимум 20 лет у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа [167].

Несмотря на то, что установлена связь между гликемическим контролем и прогрессией ДР, имеются и свидетельства ухудшения ДР на фоне быстрой стабилизации гликемии до нормальных значений. Ухудшение наблюдалось у 13,1 % из 711 пациентов с сахарным диабетом 1-го типа, переведенных на интенсивное лечение, в (DCCT) по сравнению с 7,6 % из 728 пациентов на традиционном лечении [103]. Подобный феномен наблюдался и у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа после быстрого улучшения уровня ГЛ крови при переходе от таблетированных препаратов или только диеты к инсулинотерапии [82; 166].

Прогрессирование ДР, наблюдаемое в ранний период интенсивного гликемического контроля, проявлялось увеличением мягких экссудатов – типичной особенностью ишемии сетчатки. Гипогликемия усиливает ишемию сетчатки [84], поэтому можно предположить, что применение противодиабетических препаратов более низкой мощности с постепенным увеличением воздействия было бы оправданным с целью профилактики ухудшения течения ДР.

ДР – один из самых важных системных индикаторов повреждения микроциркуляторного русла. Недавний систематический анализ представил доказательства связи между ДР и другими осложнениями диабета, а также микро- и макрососудистыми заболеваниями [56]. Хотя многие из этих ассоциаций были выявлены при единовременных и ретроспективных исследованиях, некоторые подтверждены в проспективных исследованиях, изучающих влияние традиционных и других факторов риска.

Как было установлено, ДР связана с двумя нейропатиями: диабетической периферической нейропатией (ДПН) [40; 125] и сердечной автономной нейропатией (САН) [74; 76]. Kostev et al., 2014 [125] в своем ретроспективном анализе исследовали распространённость и факторы риска нейропатии у пациентов с СД 2. В исследование были включены данные выборки историй болезни пациентов в Германии и Великобритании в количестве 45633 человек. Распространенность диагностированной нейропатии составила 5,7 % (95 %CI : 5,5–5,9 %) в Германии и 2,4 % (1,9–2,9 %) в Великобритании. В Германии факторами, независимо ассоциированными с нейропатией при пошаговой логистической регрессии, были возраст (> 70 лет: OR = 2,1 (1,6–2,8); 95 %CI:), ДР (3,0; 2,1–4,2), заболевание периферических артерий (PAD: 1,9; 1,4–2,5), лечение инсулином (4,6; 3,5–6,2) и пероральными противодиабетическими препаратами (1,6; 1,2–2,0). В Великобритании к факторам риска отнесли мужской пол (1,4; 1,01–1,9), нефропатию (1,7; 1,2–2,5), PAD (1,5; 1,1–2,1), гипотензивные средства (1,7; 1,1–2,5), лечение инсулином (2,1; 1,1–3,8) и таблетированными диабетическими препаратами (1,4; 1,01–1,8).

Интересные данные предоставили Voulgaris C. et al., 2011 [163] по связи сахарного диабета 1-го и 2-го типа с кардиальной автономной нейропатией (КАН). Всего было обследовано 600 пациентов (СД 1, $n = 200$; СД 2, $n = 400$). КАН была диагностирована у 42,0 % участников с сахарным диабетом 1-го типа и у 44,3 % участников с сахарным диабетом 2-го типа соответственно. Мультивариантный логистический регрессионный анализ показал, что при СД 1 риск (OR; 95 %CI) КАН ассоциировался с увеличением окружности талии (1,36; 1,01–2,02), систолического АД (1,16; 1,03–1,31), АГ (1,19; 1,03–2,67), курением (1,10; 1,12–1,40), ГЛНатощак (1,01; 1,00–1,01), HbA1c (1,69; 1,07–2,76), наступлением пубертатного диабета (1,08; 1,03–1,24), уровнем холестерина ЛПНП (1,01; 1,00–1,02), триглицеридов (1,58; 1,24–1,48), ДР (1,13; 1,04–1,41), периферической невропатией (2,53; 1,07–2,99), скоростью клубочковой фильтрации [0,93 (0,87–0,99)] и микроальбуминурией (1,24; 1,12–1,36). Тот же анализ при сахарном диабете 2-го типа показал, что шансы КАН ассоциированы с

аналогичными показателями – увеличением окружности талии (1,08; 1,00–1,39), систолического АД (1,06; 1,02–1,12), АГ (1,50; 1,24–2,03), курением (1,22; 1,14–1,49), длительностью СД 2 типа (1,20; 1,09–1,34), уровнем ГЛ натощак (1,21; 1,12–1,31), HbA1c (1,25; 1,08–1,45), холестерина ЛПНП (1,35; 1,04–1,75), триглицеридов (1,30; 1,00–1,68), наличием ДР (1,24; 1,16–1,35), периферической невропатии (1,79; 1,07–2,01), скоростью клубочковой фильтрации (0,96; 0,95–0,97) и микроальбуминурией (1,20; 1,14–1,36).

На сегодняшний день нет данных о связи нейродегенерации сетчатки с периферической невропатией. Однако появились данные о корреляции между потерей волокон внутреннего слоя сетчатки и уменьшением вегетативной регуляции [68].

Кроме того, Li LX и др., 2014 [136] указали на независимую связь ДР с признаками атеросклероза, а именно, с увеличением толщины интимы-медии сонных артерий (ТИМК) у мужчин и у женщин с сахарным диабетом 2-го типа и с наличием каротидных бляшек у мужчин с сахарным диабетом 2-го типа. В этом перекрестном исследовании приняли участие 2870 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, в том числе 1602 мужчины в возрасте 15–90 лет и 1268 женщин в возрасте 17–88 лет. Артериосклеротическое поражение сетчатки (АПР) и ДР определялись с помощью цифровой фотографии глазного дна с использованием стандартизированного протокола. Ретинальные микрососудистые аномалии (РМА) определяются как наличие АПР или ДР. Атеросклеротические поражения сонных артерий, включая ТИМК, атеросклеротические бляшки и стеноз (по данным ультразвукового доплеровского исследования) сравнивали у пациентов с РМА и без них. Значения СИМТ у мужчин и женщин, страдающих диабетом с РМА были значительно выше, чем у пациентов без РМА, после учета возраста ($0,88 \pm 0,21$ против $0,77 \pm 0,20$ мм для мужчин, $p = 0,002$ и $0,84 \pm 0,19$ против $0,76 \pm 0,21$ мм для женщин, $p = 0,002$). Распространенность каротидных бляшек также была заметно выше у пациентов с РМА, чем у пациентов без РМА после поправки на возраст (54,3 % против 23,9 % для женщин, $p = 0,001$; 48,4 % против 32,0 % для женщин, $p = 0,046$). Тем не менее, не наблюдалось

существенных различий в распространенности каротидных стенозов у мужчин или женщин с или без РМА. После контроля множества связанных факторов среди лиц с СД 2 РМА независимо ассоциировались с повышением СИМТ у мужчин (β : 0,067, 95 % CI: 0,026–0,269, $p = 0,018$) и женщин (β : 0,087, 95 % CI: 0,058–0,334, $p = 0,005$), и также были тесно связаны с наличием бляшек сонных артерий (OR: 2,17, 95 % CI: 1,54–3,05, $p = 0,001$) только у мужчин и были недостоверны у женщин (OR: 1,38, 95 % CI: 0,91–2,08, $p = 0,129$) (таблица 4).

Также хорошо установлена связь АГ с ДР. UKPDS показал, что за 9 лет наблюдения в группе сконтролируемых АД наблюдалось 34 % сокращение частоты прогрессии ретинопатии и был снижен риск ухудшения остроты зрения на 47 % в сравнении с группой, где не было коррекции АД [171]. Недавнее эпидемиологическое исследование (13 473 участника) показало, что АГ является независимым фактором риска и для ДР легкой или средней степени тяжести, и для ДР тяжелой степени [152].

Помимо микрососудистых (капиллярных) осложнений, ДР связана и с макрососудистыми осложнениями, а именно, с цереброваскулярными осложнениями (геморрагическим и ишемическим МИ), сердечно-сосудистыми осложнениями (атеросклерозом, ИБС) и периферическими осложнениями (трофические язвы нижних конечностей, диабетическая стопа) [56; 80; 123; 152]. Например, в клиническом исследовании Juutilainen A. et al., 2007 [148] были выявлены ассоциации ДР с риском ИБС и ССЗ. В исследовании приняли участие 824 человек финского происхождения (425 мужчин и 399 женщин с сахарным диабетом 2-го типа). В мультивариантной модели Кокса отношения рисков (HR; 95 % CI) смертности от всех причин, ССЗ и ИБС у мужчин составили 1,34 (0,98–1,83), 1,30 (0,86–1,96) и 1,18 (0,74–1,89) соответственно, для фоновой ДР 3,05 (1,70–5,45), 3,32 (1,61–6,78) и 2,54 (1,07–6,04), для пролиферативной ДР у женщин: 1,61 (1,17–2,22), 1,71 (1,17–2,51) и 1,79 (1,13–2,85), для фоновой ДР 2,92 (1,41–6,06), 3,17 (1,38–7,30) и 4,98 (2,06–12,06) для пролиферативной ДР.

Таблица 4 –Связь патологических изменений сетчатки с сахарным диабетом

Источник	Выборка/ возраст	Дизайн исследования	Независимая переменная	Зависимая переменная (исход)	OR/HR/RR (95 % CI)	p-value
Karlberg С. 2012	184 муж.и жен. 35.1 лет (22,6–47,8)	СД 1 тип Проспективное Когортное	Пролиферативная ДР	Нейропатия	OR = 2,98 (1,18–7,51)	0,02
Kostev К. 2014	45633муж.и жен. 64,5 лет	СД 2 типа Клиническое	ДР	Нейропатия	OR = 2,96 (2,08–4,22)	< 0,05
Voulgari С. 2011	600муж.и жен. (34,8 ± 10,1) лет (СД1) (58,7 ± 10,1) лет (СД2)	СД 1 и 2 типа Клиническое Кросс-секционное	ДР	КАН	СД 1 тип: OR = 1,13 (1,04–1,41)	0,01
					СД 2 тип: OR = 1,24 (1,16–1,35)	0,008
Chou А.2016	50180муж.и жен. (73,4 ± 10,6) лет	СД 2 тип Клиническое	ДР	Ишемический МИ	HR = 1,11 (0,95–1,30)	0,204
Hagg S. 2013	4803муж.и жен. (37,4 ± 11,8) лет	FNDS СД 1 типа Клиническое	Тяжелая ДР	МИ	HR = 3,0 (1,9–4,5)	< 0,05
				Ишемический МИ	HR = 2,7 (1,6–4,4)	< 0,05
				Геморрагический МИ	HR = 3.9 (1,7–8,9)	< 0,05
Li L. 2014	2870 муж.и жен. (58,5 ± 12,2) лет	СД 2 типа Клиническое Кросс-секционное	ДР	Утолщение интимы-медии сонных артерий	Все: OR = 0,078 (0,080–0,262)	< 0,001
				Бляшки сонных артерий	Все: OR = 1,72 (1,32–2,24)	< 0,001
					Женщины:	0,005

Источник	Выборка/ возраст	Дизайн исследования	Независимая переменная	Зависимая переменная (исход)	OR/HR/RR (95 % CI)	p-value
					OR = 0,087 (0,058–0,334) Мужчины: OR = 2,17 (1,54–3,5)	< 0,001
Juutilainen A. 2007	824 муж.и жен (57,8 ± 4,9) лет	СД 2 тип Клиническое	ДР	ССЗ смертность	HR = 1,34 (0,98–1,83)	0,003
				ИБС смертность	HR = 1,30 (0,86–1,96)	0,020
			Пролиферативная ДР	ССЗ смертность	HR = 3,17(1,38–7,30	< 0,001
				ИБС смертность	HR = 4,98(2,06–12,06)	< 0,001
Zhao Q. et al. 2019	100 616 муж.и жен. (61,57 ± 9,7) лет	СД 2 тип Мета-анализ	FPG	ДР	OR = 3,68 (1.01–13.4);	0,049

Примечание: CI – доверительный интервал; ДР - диабетическая ретинопатия; МИ – мозговой инсульт; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром; HR– отношение шансов; OR – отношение рисков; RR– относительный риск; СД 1 тип – сахарный диабет 1 типа; СД 2 тип – сахарный диабет 2 типа; КАН – кардиальная автономная нейропатия; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ИБС – ишемическая болезнь сердца; НД – нет данных; FNDS – Finnish Diabetic Nephropathy (FinnDiane) Study; FPG – fasting plasma glucose.

С другой стороны, в общенациональном исследовании ChouY. et al., 2016 [124] в Тайване получены иные результаты. В работе изучался риск ишемического МИ у больных СД 2 с микрососудистыми осложнениями и без них на основе Национальной базы данных медицинского страхования Тайваня (с данными о лицах, находившихся на обследовании и лечении с 01.01.1996 по 31.12.2011). Фибрилляция предсердий (ФП) и СД 2 были определены в качестве диагноза выписки; исключали получавших антитромботическую терапию препараты; конечной точкой был ишемический МИ. Из 50180 пациентов с ФП и СД 2 у большинства не было микрососудистых осложнений (72,7 %), у 2,6 % была выявлена диабетическая ретинопатия, у 8,4 % – диабетическая нефропатия и у 16,1 % – диабетическая нейропатия. Ишемический МИ произошел у 6003 пациентов с ежегодным риском 4,74 %. По сравнению с группой с СД 2 без микрососудистых осложнений, у пациентов с диабетической ретинопатией, нефропатией или нейропатией частота ишемического МИ была выше (4,65 против 5,07, 4,77 или 5,20 на 100 человеко-лет, соответственно). Однако, после поправки на множественные факторы, различия были незначимыми. Таким образом, в большой общенациональной группе ФП с СД 2 риск ишемического МИ был одинаковым у пациентов с микрососудистыми осложнениями и без них, что позволяет предположить, что стратификация риска МИ у этих пациентов не требует включения диабетической ретинопатии, нефропатии и нейропатии (см. таблица 4).

Нужно отметить, что ДР, микроальбуминурия и периферическая нейропатия могут являться более весомыми предикторами ССЗ, чем классические факторы риска, такие как гиперхолестеринемия и АГ [116; 144]. Так, в исследовании KarlbergC. et al., 2012 [144] изучали пролиферативную ретинопатию как маркер идиопатической нефропатии в клинической когорте жителей Финляндии и Дании с СД 1-го типа, а также поперечные связи между нефропатией и ретинопатией у выживших пациентов в отдаленном периоде той же когорты. Обследовано 184 пациента в 1981–1982 годах (исходный уровень) и в 2007–2008 годах (последующее наблюдение). Оценивали ретинопатию

(офтальмоскопия в начале исследования и цифровые фотографии глазного дна с девятью полями при последующем наблюдении) и нефропатию. Проллиферативная ретинопатия присутствовала у 15,8 % пациентов в начале исследования. При наблюдении пациенты с пролиферативной ретинопатией были более склонны к макроальбуминурии (20,7 % против 6,5 %), чем пациенты без пролиферативной ретинопатии в начале исследования. С поправкой на базовый возраст, пол, продолжительность СД, курение, HbA1C, АД, относительный риск нефропатии (микро- и макроальбуминурии вместе взятых) составил $OR = 2,98$ (CI 95 %(1,18–7,51), $p = 0,02$) для пациентов с пролиферативной ретинопатией в начале исследования по сравнению с пациентами без таковой.

Резюмируя приведенные данные можно сделать вывод о том, что диабетическая ретинопатия (ДР) является нейроваскулярным осложнением сахарного диабета и представляет системный индикатор повреждения микроциркуляторного русла. В клинических работах представлены свидетельства значения ДР как маркера риска МИ, диабетической периферической нейропатии, кардиальной автономной нейропатии, утолщения каротидной интимы-медии, микроальбуминурии, но в ряде других крупных клинических работ не получено достоверной ассоциации ДР с МИ. Существенным недостатком изучения связи ДР с ССЗ является дефицит популяционных исследований по данной тематике.

1.5 Возрастные характеристики параметров микрососудистого русла сетчатки

В стареющем обществе заболевания и состояния, связанные с возрастом, приобретают высокую значимость. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности во всем мире, поэтому состояние сосудистой системы имеет большое клиническое значение. Микроциркуляторное русло глаза благодаря своей уникальной доступности, стало активно изучаемым источником информации о микрососудистом русле. Применяя различные протоколы сегментации, офтальмологи постепенно характеризуют особенности

калибра и морфологии микроциркуляторного русла сетчатки, включая извитость (кривизну), фрактальную размерность (самоподобие уровней капиллярного размера), длину и количество ветвей и сегментов капилляров [51; 64; 117; 142; 170].

Использование набора мер извитости, включая меры интегральной кривизны вдоль каждого кровеносного сосуда, позволили показать их связи с рядом хронических заболеваний. Например, было обнаружено, что артериальная извитость сетчатки ассоциирована с ранней почечной дисфункцией при сахарном диабете 1-го типа [38; 49; 135], а также с артериальным давлением (АД) и другими факторами риска ССЗ [28; 41; 58; 119; 134]. Одна из реализаций алгоритма фрактальной размерности (подсчет блоков по разным масштабам изображения) стала популярным методом оценки самоподобия на разных уровнях сложности, причем определенные диапазоны фрактальной размерности связаны с АД и когнитивной дисфункцией в пожилом возрасте [74; 117; 123; 146]. Интерес к таким анализам дополнительно мотивирован привлекательностью возможных полуавтоматических компьютерных инструментов для оценки и диагностики глазной патологии.

Оценка значения микроциркуляторных характеристик сетчатки для диагностики и лечения ССЗ и ХНИЗ требует дифференциации патологических и зависимых от возраста изменений на фоне здорового старения. Например, недавний анализ [28] с помощью методов искусственного интеллекта убедительно продемонстрировал возможность оценки возраста по изображениям глазного дна и, с другой стороны, корреляции данных изображений глазного дна с несколькими ССЗ.

Во многих исследованиях влияния возраста на сосуды глазного дна размеры выборок были невелики, эффекты старения детально не проанализированы, использовался ограниченный спектр параметров, что определяет актуальность системной оценки накопленных по этому вопросу данных.

Для стандартизации показателей калибров сосудов сетчатки каждого глаза используется формула Парра-Хаббарда, с помощью которой были получены

эквивалент центральной артерии сетчатки (CRAE) и эквивалент центральной вены сетчатки (CRVE). CRAE рассчитывался по формуле (1) [115]:

$$W_c = (0.87 W_a^2 + 1.01 W_b^2 - 0.22 W_a W_b - 10.73)^{1/2}, \quad (1)$$

где W_c – калибр ствола артериолы;

W_a – диаметр малого плеча артериолы;

W_b – диаметр большого плеча артериолы.

По аналогичной формуле (2) рассчитывался и CRVE:

$$W_c = (0.72 W_a^2 + 0.91 W_b^2 + 450.05)^{1/2}. \quad (2)$$

Помимо CRAE и CRVE для оценки калибров широко используется отношение артерии к вене (AVR), которое вычисляется путем простого деления CRAE на CRVE.

Для системной оценки зависимости параметров сосудов сетчатки от возраста и других факторов важную роль играет воспроизводимость измерений. Воспроизводимость измерений сосудов сетчатки зависит от биологической вариабельности; различия методик измерения, разрешающей способности фундус-камеры и программных пакетов; методической вариабельности захвата изображения и, собственно, процесса грейдирования (измерения) одним и несколькими операторами.

В крупных исследованиях Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC), Cardiovascular Health Study (CHS), Beaver Dam Eye Study (BDES) представлены свидетельства высокой валидности и достаточной воспроизводимости (от средней до высокой) для измерений микрососудистого русла сетчатки [38; 64; 88; 115; 123; 142; 143; 180].

В одной из недавних работ проводилось исследование бразильской популяции, Dartora W. J. et al., 2018 [176]. Целью работы было оценить достоверность и воспроизводимость измерений диаметра артериол и венул

сетчатки, проведенных в бразильских продольных исследованиях здоровья взрослых (ELSA-Brasil). Для оценки воспроизводимости было отобрано 105 изображений по всему спектру диаметров сосудов из 12,257 изображений сетчатки, полученных в период с 2010 по 2012 год. Каждое изображение было повторно изучено тем же самым оператором, что и в основной выборке, и вторым независимым оператором. Все измерения проводились с использованием программного обеспечения Interactive Vessel Analysis (IVAN). Были проанализированы графики Бланда-Альтмана, парные t-тесты и внутриклассовые коэффициенты корреляции (ICCs). В результате средние различия между показаниями ELSA-Brasil и золотым стандартом (Ocular Epidemiology Research Group (UW)) составили 0,16 мкм (95 %ДИ (0,17–0,50); $p = 0,31$) для эквивалента центральной артерии сетчатки (CRAE), -0,21 мкм (95 % ДИ(0,56–0,14); $p = 0,22$) для эквивалента центральной вены сетчатки (CRVE) и 0,0005 (95 %ДИ (0,008–0,009); $p = 0,55$) для артериовенозного индекса (AVR).Внутриоператорские ICC составили 0,77 (95 %ДИ (0,67–0,86) для CRAE, 0,90 (95 % ДИ (0,78–0,96)) для CRVE и 0,70 (95 %ДИ (0,55–0,83) для AVR. Межоператорские ICC составили 0,75 (95 % ДИ 0,64–0,85) для CRAE, 0,90 (95 % ДИ 0,79–0,96) для CRVE и 0,68 (95 % ДИ 0,55–0,82) для AVR (см. таблица 1). Таким образом, хорошая воспроизводимость измерений позволяет системно анализировать ассоциации изменений микрососудистого русла сетчатки с возрастом и другими факторами.

В известном исследовании ARIC, 1999 [133] для 9300 обследованных в возрасте 50–71 года было показано, что диаметры артериолсетчатки с возрастом становятся уже, а также они былиобратно пропорционально связаны с АД независимо от возраста, пола и курения. Авторы заключили, что уменьшенные ретинальные диаметры артериол могут отражать капиллярное повреждение в результате увеличения АД.

В исследовании Blue Mountains Eye study,LeungH.etal.,2003 [131] изучались ассоциации между возрастом, полом, АД и диаметром сосудов сетчатки. Были оцифрованы фотографии сетчатки правого глаза участников ($n = 3654$, средний возраст 49 лет, максимальный – старше 80 лет). Ширина всех сосудов сетчатки,

расположенных в пределах 0,5–1,0 диаметра диска, измерялась машинным методом. Это позволило получить показатели CRAE, CRVE и AVR. Ассоциации между возрастом и CRAE, CRVE и AVR были оценены в линейных регрессионных моделях. Было показано, что диаметры артериальных и венозных сосудов сетчатки уменьшаются с увеличением возраста у мужчин и женщин. CRAE и CRVE уменьшаются на 4,8 мкм и 4,1 мкм в десятилетие при увеличении возраста. Следует иметь в виду и AVR, уменьшающуюся на 0,01 в течение каждого десятилетия возраста до 79 лет. После корректировки на возраст, пол, курение и индекс массы тела CRAE, CRVE и AVR были значительно и обратно пропорционально связаны с АД. Увеличение среднего АД на 10 мм рт.ст. приводит к уменьшению AVR на 0,012 и уменьшению CRAE и CRVE на 3,5 мкм и 0,96 мкм соответственно (таблица 5).

Таблица 5 –Возрастные характеристики сосудов сетчатки (диаметры микрососудов)

Источник	Выборка	Дизайн/популяция	Возраст (лет)	CRAE(μm) <i>p-value</i>		CRVE(μm) <i>p-value</i>		AVR(μm) <i>p-value</i>	
LeungH.et al. (2003)	3654 муж.жен .	Кросс-секционное. Австралийская популяцияBlueMountainsEyestudy Результаты в виде M(SE)	До 60 (реф.)	198,7(18,0)		228,6(19,5)		0,88	
			80+	181,7(17,4) *p < 0,001 (vs < 60)		212,9(20,2) *p < 0,001 (vs < 60)		0,86 *p < 0,001 (vs < 60)	
Derveniset al. (2019)	1614 муж.жен .	Кросс-секционное Греческая популяция Результаты в виде M(SD) и оценки наклона кривой линейной регрессии slopeestimation	60–69 (реф.)	148,61(14,29)		227,44(21,16)		0,66 (0,06)	
			70–79	slope estimation = -1,083 *p = 0,150 (vs 60–69)		slope estimation = -0,557 *p = 0,624 (vs 60–69)		slope estimation = -0,003 *p = 0,278 (vs 60-69)	
			80+	slope estimation = -3,885 *p = 0.025 (vs 60–69)		slope estimation = -8,093 *p = 0,002 (vs 60–69)		slope estimation = 0,006 *p = 0,455 (vs 60–69)	
Wong T.etal. (2003)	4926 муж.жен .	Кросс-секционное. Американская (смешанной расы) популяция Beaver Dam study. Результаты в видеM(SD)	43–54	204,4 (21,1)	**p <0,001	231,2 (19,3)	**p < 0,001	0,89 (0,08)	**p = 0,600
			55–64	202,4 (19,6)		231,5 (20,1)		0,88 (0,08)	
			65–74	200,1 (20,5)		229,4 (20,4)		0,87 (0,08)	
			75–84	196,4 (20,7)		221,2 (20,9)		0,89 (0,09)	
Tien, Y. W.etal.(20	5979 муж.жен	Кросс-секционное Популяции	45–54	147,1 (0,32)	**p <0,001	217,3 (0,49)	**p < 0,001	Не измеряли	—

Источник	Выборка	Дизайн/популяция	Возраст (лет)	CRAE(μm)		CRVE(μm)		AVR(μm)	
				<i>p-value</i>		<i>p-value</i>		<i>p-value</i>	
03)	.	Европеоидная (белые), афроамериканская, испанская, китайская MESA Результаты в виде M(SE)	55–64	144,2 (0,34)		215,1 (0,53)			
			65–74	142,6 (0,35)		212,3 (0,54)			
			75–84	139,8 (0,55)		207,6 (0,90)			
Kawasaki Retal. (2006)	1481 муж.жен .	Кросс-секционное Японская популяция Результаты в виде M(SD)	35–39 (реф.)	186,1(3,0)	*p < 0,001 (vs 35–39)	218,7(3,0)	*p = 0,003 (vs 35–39)	0,854(0,01)	*p = 0,078 (vs 35–39)
			80+	171,1(6,2)		208,9(6,1)		0,825(0,01)	
Dartora W. J. et al. (2018)	15105 муж.жен .	Кросс-секционное Бразильская популяция Результаты в виде M(SD)	35–74	146,9 (15,0)	Связь с возрастом не оценивали	218,3 (20,6)	Связь с возрастом не оценивали	0,68 (0,07)	Связь с возрастом не оценивали

Примечание: Возр. – возраст; попул. – популяция; реф. – референсная группа; CRAE – centralretinalarteriolarequivalent (arteriolarcaliber)/ калибр артериол; CRVE–centralretinalvenularequivalent (venularcaliber)/ калибр венул.; AVR (arteriovenousratio) – артериовенозное соотношение; slopeestimation– оценка наклона; SE (standarderror) – стандартная ошибка; SD (standarddeviations) – стандартное отклонение; *–p для сравнения с референсной группой; **–p для межгруппового сравнение в ряду; MESA– The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis.

Подтверждает сообщения о связи возраста и АД с диаметрами сосудов исследование Dervenisetal., 2019 [88] в греческой популяции. В этом кросс-секционном исследовании принимали участие 1614 человек старше 60 лет. Пациенты с глаукомой, макулодистрофией поздних стадий и диабетической ретинопатией были исключены из анализа. Негативная корреляция между АД и CRAE, по-видимому, обусловлена влиянием диастолического АД, поскольку более высокое систолическое АД было независимо связано с более высокими значениями CRAE. Ряд других факторов, таких как наличие ССЗ в анамнезе, внутриглазное давление (ВГД), курение, употребление алкоголя также были независимо связаны с диаметрами артериальных сосудов сетчатки. Диастолическое АД (ДАД), возраст, женский пол (отрицательно) и курение (положительно) были статистически достоверно отрицательно связаны со CRVE.

Измеряя калибры сосудов сетчатки, Wong TY etal., 2003 [146] в Beaver DamStudy обнаружили, что диаметры артериол и венул сетчатки сужаются с увеличением возраста. Независимо от возраста артериоларный диаметр сетчатки сужается с увеличением АД. Более слабая связь АД и диаметров артериол у пожилых людей свидетельствует о том, что повышенный ангиосклероз артериол сетчатки предотвращает выраженное сужение при высоком АД, которое наблюдается у молодых людей. Популяционное исследование было проведено в Бивер-Дам, штат Висконсин (n = 4926, возрастной диапазон, 43–84 года). Были оцифрованы фотографии сетчатки правого глаза, сделанные при базовом осмотре (1988–90). Все артериолы и венулы, расположенные в области между половиной и одним диаметром диска зрительного нерва (ДЗН) от края ДЗН, были измерены с помощью компьютерной программы. Эти измерения были объединены для получения средних диаметров артериол и венул сетчатки каждого глаза, а также была проанализирована связь с возрастом и АД. После учета пола, наличия артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета (СД), уровней глюкозы и липидов крови, курения сигарет и индекса массы тела (ИМТ) было установлено, что диаметры артериол сетчатки с возрастом уменьшаются на 2,1 мкм (95 % ДИ (1,5–2,7)) на каждое десятилетие и уменьшается на 4,4 мкм (95 % ДИ (3,8–5,0)) на

каждые 10 мм рт. ст. увеличения усредненного АД (рассчитанного как $2/3$ ДАД и $1/3$ САД). Диаметры венул сетчатки с возрастом уменьшаются на 2,0 мкм (95 % ДИ, -1,4–2,6) на каждое десятилетие и уменьшаются на 0,4 мкм (95 % ДИ, 0,3–1,0) на каждые 10 мм рт. ст. усредненного АД. Средний диаметр артериол уменьшился с 204,4 мкм у лиц в возрасте от 43 до 54 лет до 196,4 мкм у лиц в возрасте от 75 до 84 лет. Аналогично, средний диаметр венул снизился с 231,2 мкм у лиц в возрасте от 43 до 54 лет до 221,2 мкм у лиц в возрасте от 75 до 84 лет (см. таблица 5).

В рамках исследования Beaver DamStudy, Wong TY et al. 2004 [81] оценили влияние рефракции глаза на показатели замеров диаметров артериол и венул сетчатки. Авторы пришли к выводу, что рефракция влияет на абсолютные показатели диаметров артериол и венул, но не влияет на AVR. Оценка связи рефракции с измерением диаметров сосудов сетчатки при старении не проводилась.

В 2003 г. Wong TY et al. [139] в исследовании MESA описали связь артериолярного и веноулярного калибра сосудов сетчатки с сердечно-сосудистыми факторами риска, включая воспалительные биомаркеры, в многонациональной популяции белых, афроамериканцев, латиноамериканцев и китайцев. В перекрестном исследовании приняли участие 5979 человек в возрасте от 45 до 84 лет, из шести этнических общин США. Калибр сосудов сетчатки измеряли и суммировали по цифровым фотографиям сетчатки. Средний артериальный калибр сетчатки составлял $144,1 \pm 14,4$ (SD) мкм, а веноулярный калибр ($214,0 \pm 22,2$) мкм. Исходя же из данных исследования, достоверно прослеживается уменьшение диаметров артериол и венул с возрастом, в пожилом и старческом возрасте во всех этнических группах (см. таблица 5).

KawasakiRetal., 2006 [51] в исследовании Funagata Study пришли к выводу, что у взрослых, не страдающих диабетом, изменения ретинальной артериальной стенки были связаны с более старшим возрастом и повышенным АД, тогда как ретинопатия ассоциировалась с более старшим возрастом, более высоким индексом массы тела, нарушенной толерантностью к глюкозе и нарушенной

глюкозой натошак. Funagata Study – японское популяционное исследование лиц от 35 лет до возраста старше 80 лет, в которое включен 1961 участник без СД. Были сделаны немидриатические фотографии сетчатки одного глаза для оценки микрососудистого русла сетчатки. Изменения артериолярной стенки (очаговое сужение артериол, артериовенозное пережатие, усиленный рефлекс артериолярной стенки) и ретинопатия были оценены у 1481 участника без СД (40,3 % подходящих лиц) с использованием стандартного протокола. В исследованной популяции умеренное или сильное очаговое сужение артериол, артериовенозное пережатие, усиление рефлекса артериолярной стенки и ретинопатия была обнаружена у 8,3 %, 15,2 %, 18,7 % и 9,0 %, соответственно. Средние значения (стандартная ошибка, SE) для диаметра артериол были 178,6 (21,0) мкм, а средние значения для диаметра венул – 214,9 (20,6) мкм. Пожилые лица чаще имели изменения стенки артериол, ретинопатию и более узкие диаметры сосудов сетчатки. После поправки на несколько факторов каждое увеличение среднего АД на 10 мм рт.ст. было также связано с увеличением вероятности появления изменений стенки артериол на 20–40 % и уменьшением диаметра артериол на 2,8 мкм. Ретинопатия была связана с более высоким индексом массы тела, нарушенной толерантностью к глюкозе и нарушенной глюкозой натошак (см. таблица 5).

По мере совершенствования процессов анализа и программного обеспечения для обработки изображений сетчатки, растет и количество данных, которое можно извлечь из снимка, помимо хорошо известных CRAE, CRVE и AVR. В частности, для топографического анализа сетчатки используется специальный алгоритм WND-CHARM [180].

CHARM основан на вычислении очень большого набора функций изображения, каждый набор признаков может соответствовать конкретной задаче и может обеспечить достаточный пул переменных для конкретного исследования. Суть его действия в следующем: алгоритм производит сегментацию карт сосудистого дерева сетчатки в качестве первого шага, после чего производит вычисление параметров сегментированных сосудов, представляющих

потенциальный интерес для офтальмологов. Для сегментации сосудистых карт использовалось программное обеспечение mlvessel-1.4. Программа не делала различий между венами и артериолами.

Далее создается краткая библиотека специфических для сетчатки признаков, состоящих из трех параметров:

1. Двумерная извилистость. Адаптирован набор из семи двумерных признаков извилистости. Набор включает в себя отношение длины дуги кривой и длины хорды (T1), общую кривизну по всему сегменту (T2), общую квадратную кривизну по сегменту (T3), общую кривизну, нормированную к длине дуги кривой (T4), общую квадратную кривизну, нормированную к длине дуги кривой (T5), общую кривизну, нормированную к длине хорды кривой (T6) и общую квадратную кривизну, нормированную к длине хорды кривой (T7). Кривая сосуда определяется набором опорных точек, отобранных программой. Степень извитости была рассчитана на основе этих пунктов.

2. Фрактальные признаки. Для расчета этого параметра использовалось программное обеспечение с использованием сложной системы логарифмической шкалы, отражающей сложность ветвления микрососудистой сети.

3. Анализ соединений. Понятие исходит из криминалистики, где данный способ используют при исследовании отпечатков пальцев. Для этого анализа подсчитали количество промежуточных точек в сосудистой сети (j1), а также количество бифуркаций (j2) и количество промежуточных точек (j3). Было введено понятие «количество точек пересечения» и разработана гребневая схема течения для анализа изображения соединения, охватывающего все изображение окном размером 3 x 3 пикселя.

В своей работе LiewG. et al. 2011 [90] использовали новые возможности анализа снимков сетчатки, и, помимо уже известных CRAE и CRVE, оценили фрактальную размерность сосудов сетчатки. В исследовании Blue Mountains Eye Study (BMES) принимала участие популяционная когорта преимущественно европеоидов от 49 лет до старческого возраста. Для оценки фрактальной размерности в BMES использовалось специальное программное обеспечение

IRIS-FRACTAL. Суть работы программы была в следующем: 1) на двух 17-дюймовых мониторах, позволяющих отображать изображения с разрешением 1280×1024 , были просмотрены монохромные, цифровые, оптические, диско-центрированные изображения сетчатки правого глаза; 2) обученные операторы анализировали изображения, определяли радиус диска зрительного нерва и обрезали круглую область в 3,5 радиуса диска зрительного нерва, центрированную на диске зрительного нерва; 3) обрезка области обеспечивает сопоставимость показателей между различными изображениями одного и того же индивидуума, сделанными в разные моменты времени, или между разными индивидуумами; 4) IRIS-FRACTAL автоматически генерирует скелетированную линейную трассировку сосудов сетчатки по изображению, которое оператор соотносит с оригинальным изображением на предмет соответствия трассировки сосудов их реальному положению и вносит коррективы, устраняет артефакты; 5) обрезанное изображение сетчатки делится программой на поля определенных размеров, и подсчитываются поля, в которых имеется сегмент сосуда. Все измерения были выполнены одним оператором с высокой внутренней и внешней воспроизводимостью.

В работе производился расчет CRAE и CRVE с помощью отдельной компьютерной программы IVAN (University of Wisconsin) по тем же методикам, что и выше описанные работы. По данным исследования, возраст оказал значительное влияние на фрактальную размерность (D_f) сосудистого русла сетчатки. С возрастом отмечается значительное уменьшение сложности архитектуры сосудистого дерева, уменьшается количество зон, имеющих фрагмент сосуда ($D_f = 1,467$ (61,3 г.) и $D_f = 1,408$ (72,4 г.) $p = 0,001$). Также с возрастом отмечалось уменьшение CRAE и CRVE (см. таблица 5), что соответствует данным других немногочисленных популяционных исследований [28; 51; 115; 117].

Дальнейшее развитие исследование топографии сосудистого дерева сетчатки получило в работе Cheung C. Y. et al. 2011 [127], в котором помимо фрактальной размерности, CRAE, CRVE была исследована извитость артериол и венул. В исследовании анализировались данные популяционного исследования

SiMES (SingaporeMalayEyeStudy), полученные от мужчин и женщин из Сингапура в возрасте 40–80 лет. Показатели CRAE, CRVE в этом исследовании были подсчитаны по общепризнанной методике (формула Парра-Хаббарда) с помощью программы IVAN (University of Wisconsin). Фрактальная размерность рассчитана аналогично методу, использованному LiewG. et al. 2011 [90]. Извитость сосудов сетчатки определялась как интеграл квадрата кривизны вдоль пути движения сосуда, нормализованный общей длиной. При этом меньшие значения кривизны указывают на более прямые сосуды. Эти оценки были суммированы как извитость артериол сетчатки и извитость венул сетчатки, представляющие собой среднюю извитость артериол и венул в глазу соответственно. Помимо извитости исследователи обратили внимание и на угол ветвления сосудов сетчатки. Угол ветвления сосудов сетчатки определялся как первый угол между двумя дочерними сосудами при каждой бифуркации сосудов. Полученные оценки суммировались как угол ветвления артериол сетчатки и угол ветвления венул сетчатки, представляющий собой средний угол ветвления артериол и венул глаза соответственно. Из данных исследования можно сделать вывод, что пожилой возраст достоверно связан с более низкой извитостью и ветвистостью бифуркаций артериол и венул, уменьшающихся по мере старения. Данные по связи Dfc возрастом соотносятся с данными полученными LiewG. et al. 2011 [90] (таблица 6). Показатели CRVE соотносятся с другими исследователями [88; 91; 131; 140; 146], однако, в данной работе CRAE продемонстрировал противоречивый результат, что является предметом дальнейшего анализа.

Таблица 6—Возрастные характеристики сосудов сетчатки (топография сосудистой сети)

[illegible]

		Кросс- секционное Популяционное		Кол-во бифуркаций сосудов	Кол-во конечных точек сосудов	Соотношение длины дуги	Общая квадратная кривизна	Общая кривизна (норм.) ⁴
Orlov N. et al. (2019)	2280 муж.ж ен.	(1) Италия Сардиния (2) США AREDS ³	(1) 20–28	r = -0,318 (p = 1,8E ⁻⁵³)	r = -0,293 (p = 2,1E ⁻⁴⁵)	r = 0,033 (p = 1,9E ⁻⁰¹)	r = -0,144 (p = 3,7E ⁻¹¹)	r = 0,006 (p = 8,6E ⁻⁰¹)
		Результаты в виде коэффициента корреляции с возрастом <i>r</i> (p- valueadjusted)	(2) 59–84	r = -0,192 (p = 3,8E ⁻¹⁰)	r = -0,236 (p = 6,5E ⁻¹⁵)	r = -0,006 (p = 9,9E ⁻⁰¹)	r = -0,180 (p = 3,7E ⁻⁰⁹)	r = -0.009 (p = 9,.9E ⁻⁰¹)
Примечание: ¹ – ср.–среднее; ² – BMES–BlueMountainsEyeStudy; ³ – AREDS – SMES–SingaporeMalayEyeStudy; ⁴ – нормализованныйпоказатель; ** –рдлямежгрупповогосравнениевряду.								

В SiMES изучалось влияние рефракции на показатели топографии сосудистого русла. Lim L. S. et al. 2011 [107] установил, что миопическая рефракция и увеличенный переднезадний размер глаза связаны с более узкими артериолами и венулами сетчатки, менее извилистыми артериолами и повышенными коэффициентами ветвления сосудов.

LiH. et al. 2004 [111] в своей работе оценил влияние прозрачности хрусталика на измерение топографии сосудов сетчатки и пришел к выводу, что прозрачность хрусталика независимо связана с Df, но значимого увеличивающего эффекта на измерение сосудов не оказывает. Однако, как и в работе Wong TY et al. 2004 [81], не проводилось изучение влияния рефракции на топографию сосудистого русла при старении.

Схожий подход в оценке возрастных характеристик сосудов сетчатки продемонстрировали Orlov N. V. et al., 2019 [32; 180]. В исследовании оценивалось, как структура сосудов сетчатки, запечатленная на фотографиях глазного дна, меняется с возрастом и как это может отражать особенности, связанные со здоровьем пациента, включая АД. В работе использовалось 2 подхода. При первом подходе сегментировали сосудистую сеть сетчатки по фотографиям глазного дна, а затем коррелировали 25 параметризованных аспектов («черт»), включая 15 показателей извитости, 7 фрактальных диапазонов самоподобия и 3 измерения числа соединений, с возрастом участника и артериальным давлением. Во втором подходе исследовали фотографии всего дна с набором алгоритмических функций CHARM. В исследовании принимали участие 2280 жителей Сардинии в возрасте 20–28 лет и 1178 американцев из исследования AREDS в возрасте 59–84 лет. Три признака (относящиеся к извитости, числу бифуркаций сосудов и числу конечных точек сосудов) показали значительные изменения с возрастом в обеих, молодой и пожилой когортах, а один дополнительный признак (относящийся к числу фракталов) показал корреляцию только в сардинской когорте. При использовании второго подхода была обнаружена значительная корреляция отдельных признаков CHARM с возрастом и АД, и эти связи были сильнее, чем обнаруженные при использовании

параметризованных признаков, отражая больший сигнал от всех алгоритмизированных фотографий, чем зафиксировано в сегментированном микроциркуляторном русле.

Предлагаемый исследованием простой и доступный метод, позволяет охарактеризовать микроциркуляторное русло сетчатки в различных популяциях и возрастных группах. Результаты, полученные к настоящему времени, представляют свидетельства, что микроциркуляторное русло сетчатки с возрастом теряет свою сложность, что, как ожидается, и приводит к снижению функциональной активности.

В самом деле, в недавнем популяционном исследовании Montrachet, 2018 лиц старше 75 лет в трех французских городах было обнаружено, что более разреженные сосудистые сети коррелируют с СД или более высоким сердечно-сосудистым риском SCORE [41], хотя влияние инсулина в данной выборке не исследовалось. В исследовании показаны результаты, сопоставимые с изменениями микроциркуляторного русла с возрастом когорте AREDS, которые являются следствием старения.

Среди отечественных работ популяционных исследований, связанных с калиброметрией микрососудистого русла, не проводилось, и связь с возрастом системно не оценивалась. Однако имеются исследования на ограниченных клинических группах. Например, Бикбов М. М. и др., 2012 [3] и Файзрахманов Р. Р. и др., 2016 [3, 19] на основе разработанной программы OphtoRule проанализировали показатели сосудистого русла сетчатки в норме (20 мужчин, $(45,2 \pm 4,6)$ лет). Измерялись однонаправленные сосуды (вены и артерии) в 3 мм от ДЗН. Выявлена статистическая разница калибра однонаправленных сосудов глазного дна. В среднем диаметр венозного русла больше артериального на $(19,72 \pm 7,23)$ мкм. Подобное распределение морфологических данных соответствует анатомическим особенностям глазного дна, что демонстрирует точность измерения, однако, данные о связи изменений калибров артериол и венул сетчатки с возрастом не исследовались.

Другим примером отечественного исследования калибров сосудов сетчатки является работа Семеновой Н. С. и др., 2012 [16] на 146 лицах с АГ (292 глаза). Проводилось фотографирование глазного дна с калиброметрическим анализом на основе оригинального метода – автоматизированным распознаванием сосудов сетчатки и расчетом центральных артериального и венозного эквивалентов сетчатки (CRAE, CRVE) и артериовенозного соотношения (AVR). В оценке воспроизводимости, чувствительности и специфичности калибromетрии сосудов сетчатки показала себя как воспроизводимый метод; чувствительность и специфичность составили 74 % и 80,77 %, Сравнение с офтальмоскопической оценкой калибра сосудов сетчатки позволяет делать вывод о лучшей прогностической силе метода калибromетрии (AUC 0,85 и 0,903 соответственно). В исследовании выявлено сужение артериол и уменьшение AVR с возрастом и увеличением среднего АД. Вены имеют тенденцию к сужению с возрастом, изменений калибра венул в связи с АД авторы не выявили.

1.6 Методы оценки ретинального русла сетчатки и его место в диагностике кардиометаболических заболеваний

За последние два десятилетия было разработано большое количество программ с целью измерения калибров сосудов сетчатки по снимкам глазного дна [180,140,129]. Самым первым представителем по праву можно считать – Retinal Analysis (RA; версия 6.51; отделение офтальмологии и визуальных наук, Университет Висконсина, Мэдисон, штат Висконсин). RA – это первая программа, которая была использована для оценки крупных выборок популяционных исследований, таких как: Atherosclerosis Risk in Communities study (ARIC) [79], Cardiovascular Health Study (CHS) [100], Rotterdam study [36], Beaver Dam Eye Study [65], Blue Mountains Eye Study [63], Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy [168], Handan Eye Study [54] et al.

Методика заключалась в следующем: снимки глазного дна были взяты из случайно отобранного материала. Материал был представлен снимком глаза

после 5-минутной темновой адаптации. Обученные аналитики использовали стандартизированный протокол для оценки фотографий на наличие микрососудистых изменений сетчатки [79]. Калибр артериол и венул измеряли с помощью программного обеспечения и компьютерной техники, фотографии оцифровывались сканером высокого разрешения, а затем измерялись диаметры всех артериол и венул в области от половины до одного диаметра диска от самого диска. Был установлен эквивалент центральной артерии сетчатки (CRAE), представлявший собой среднее значение суммированных диаметров артериол. Аналогичным образом, но уже с участием венул, был выведен эквивалент центральной вены сетчатки (CRVE). Меньшее значение CRAE представляет собой более узкие артериолы сетчатки, а большее – широкие.

При контроле качества оценки сосудистого калибра сетчатки, коэффициенты надежности составили 0,84 для внутреннего контроля и 0,79 для внешнего. Однако, так как данная программа требует значительного ручного ввода и ручного отслеживания сосудов, разработки программ на этом не остановились.

На смену RA пришла другая широко используемая система, которая впоследствии была доработана автоматизированным обнаружением и идентификацией артериол и венул; в дополнение появился интегративный анализ сосудов. Программное название Integrative Vessel Analysis (IVAN; University of Wisconsin, Madison). Также, как и

RA, применялась в крупных популяционных выборках, уже упомянутых ранее: Beaver Dam Eye Study [73], Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy [59], Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [140], Singapore Malay Eye Study [155], Singapore Prospective Study Program [139], Age, Gene/ Environment Susceptibility-Reykjavik Study [31] et al.

Для оценки сосудистых калибров сетчатки IVAN использовал оцифрованные изображение микрососудистого русла сетчатки, в которых в полуавтоматическом режиме измерялись артериолы и венулы в стандартном поле. Обобщенные данные по артериолам и венулам были представлены в виде CRAE и CRVE.

По протоколу проводилась оценка диаметров сосудов от 6 самых больших артериол и 6 самых больших венул, расположенных в зоне 0,5 до 1,0 диаметра диска от самого диска. Все фотографии глазного дна были сделаны на одну камеру и оценены одним из четырех аналитиков в Центре анализа глазной эпидемиологии Университета Висконсина. Каждые 6 месяцев аналитики измеряли выборку из 50 глаз для определения межклассовой и внутригрупповой вариабельности; внутриклассовые коэффициенты корреляции были чрезвычайно высокими ($\approx 0,90$) как для межклассовых, так и для внутригрупповых измерений; как для артериоларных, так и для венулярных показателей. При оценке одного и того же глаза среднее стандартное отклонение показателя CRVE среди аналитиков составило 2,44 нм (95 %ДИ (2,06–2,82)).

Более совершенный и широкий подход в оценке сосудов сетчатки продемонстрировала программа Singapore I Vessel Assessment (SIVA; версия 3.0; Национальный университет Сингапура) [116]. Разработчиками были улучшены дополнительные функции автоматизации, включая автоматизированное распознавание центра и краев диска зрительного нерва, обнаружение и идентификацию артериол и венул. Программное обеспечение SIVA также увеличило охват включаемой в анализ сосудистой сети сетчатки (до 2 диаметров диска) и было дополнено такими геометрическими параметрами, как углы ветвления, бифуркация, фрактальная размерность и извитость сосудов.

Программный анализ осуществлялся следующим образом: проводилась стереоскопическая фотофиксация сетчатки по стандартизированному протоколу в 7 стандартных полях по Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS). Фотофиксация осуществлялась в условиях мидриаза с использованием камеры Topcon Fundus (TRC 50-VT; TokyoOptical, Токио, Япония). Для измерения микроциркуляции и геометрии сосудистого дерева сетчатки правого глаза были оцифрованы фотографии каждого пациента и проведен полуавтоматический анализ программой SIVA.

Фотоснимки глазного дна, центром которых являлся оптический диск зрительного нерва, были просмотрены на двух 19-дюймовых мониторах с

разрешением $1280 * 1,024$. Для каждой фотографии сетчатки обученный аналитик применял программу SIVA для оценки параметров в пределах концентрической зоны между краем диска зрительного нерва и двумя диаметрами оптических дисков на расстоянии от края диска зрительного нерва. Аналитик с помощью программы устанавливал центр диска зрительного нерва и разделял область на три части – подзоны (А, В и С), окружающие в виде колец диск зрительного нерва. Каждая зона соответствует диаметру диска зрительного нерва – 0,5, 1,0 и 2,0 мм. Зоны располагались концентрически по мере удаления от оптического диска в указанной последовательности. Когда диск зрительного нерва и все три концентрические подзоны располагались должным образом, аналитик переходил к следующему этапу программы, в котором происходило отслеживание всех сосудов. SIVA обладает способностью качественно обнаруживать артериолы и вены. Однако, не смотря на высокую степень распознавания, аналитик перепроверял каждый сосудистый анализ на предмет соответствия идентификации сосудов сетчатки. Аналитик руководствовался прослеживанием хода сосуда от CRA и CRV, и в случае несоответствия редактировал распознавание в ручном режиме. Измерения проводились по самым большим шести артериолам и венам. Изображения считались некачественными, если они были размыты и не поддавались программному анализу.

Параметры, которые оценивает программа: извилистость сосуда – отражает форму сосуда и выражается в виде индекса кривизны извилистости, при этом нормальные сосуды обычно прямые и гладкие, повышенная извилистость была связана с гипертонией [127] и диабетической ретинопатией [92], а снижение извилистости было связано со смертностью от ИБС [28] и старением [32]; угол ветвления – представляет собой угол (в градусах) между двумя дочерними сосудами и, как считается, отражает эффективность циркуляции крови по сосуду [178]; оптимальное отклонение – отношение дочерних артериол к материнским (чем больше значение отклонения, тем больше дочерние артериолы относительно родительского сосуда).

Совершенствование процессов анализа и повышение точности побудило исследователей к созданию новой платформы – ALTAIR, которая использует методы искусственного интеллекта и аналитические алгоритмы для измерения характеристик вен и артерий сетчатки для расчета интересующих параметров [60; 160]. Методология программы делится на две фазы: оцифровка сетчатки и измерение сосудов.

I. Для выполнения первой фазы необходимы следующие шаги, которые автоматически выполняет программа:

A. Загрузка изображения и идентификация глаза: платформа автоматически пытается установить, какой глаз (левый или правый) подвергается анализу, основываясь на положении макулы. На этом этапе, если автоматическое обнаружение некорректно, аналитик может изменить это значение, просто указав на правильный глаз.

B. Обработка: на этом этапе уменьшаются дефекты изображения, улучшается контрастность, корректируется размытость и заостряются контуры. Некоторые из этих действий могут быть дополнительно выполнены с помощью функций, входящих в комплект фундус-камеры.

C. Контуры обнаружения: на этом этапе программа способна определить местоположение диска зрительного нерва и определить центр и край сетчатки. ALTAIR строит структуру данных, которая идентифицирует каждую часть сетчатки на основании матрицы цветов, представляющих полученные изображения. На этом этапе были использованы методы обработки изображений, используемые для определения интенсивности на основе структурных границ.

D. Сегментация: процесс, который делит изображение на области или пиксели, которые имеют схожие переменные. Этот этап лежит в основе всей методологии анализа и выполняет следующие действия: проводит идентификацию сосудов; оценивает структуру сосуда; создает каталогизацию вен и артерий.

II. Вторая фаза может отображать следующие измерения: венозная толщина в мкм, артериальная толщина в мкм, артериовенозное отношение (AVR),

площадь васкуляризации в мкм^2 , артериальная площадь в мкм^2 , площадь всех сосудов в мкм^2 и радиус диска зрительного нерва в миллиметрах.

ALTAIR также производит при необходимости более точного анализа внутреннее комбинирование параметров, используя кольца и квадранты. Для этого она отграничивает подзоны А, В, С и выделяет сосуды сетчатки и их ветви в каждой из зон.

SIVA безусловно остается перспективной программой для анализа, однако, сложность заключается в трансформации уже полученных данных от RA и IVAN под единый формат данных.

Существуют и отечественные разработки в данной области, например, Бикбов et al., 2012 создали компьютерную программу исследования глазного дна OphtoRule [3]. При проведении исследования за нулевую точку был принят в качестве константы диск зрительного нерва (ДЗН). Было установлено, что при ультразвуковом сканировании ширина продольного сечения интрабульбарной части ДЗН в норме составляет $(1,85 \pm 0,05)$ мм; ширина ретробульбарной части в 5 мм от ДЗН $-(3,45 \pm 0,15)$ мм; на расстоянии в 20 мм $-(5,0 \pm 0,25)$ мм. По данным 3D-оптической томографии горизонтальный диаметр ДЗН $-(1,826 \pm 0,03)$ мм; вертикальный диаметр $-(1,772 \pm 0,04)$ мм; площадь ДЗН $-(2,522 \pm 0,06)$ мм^2 ; площадь экскавации $-(0,727 \pm 0,05)$ мм^2 ; площадь ободочной рамки $-(1,801 \pm 0,03)$ мм^2 ; глубина экскавации $-(0,531 \pm 0,05)$ мм; высота $-(0,662 \pm 0,08)$ мм; объем экскавации $-(0,622 \pm 0,06)$ мм^3 . Эти данные позволили провести сравнительный динамический анализ относительно величины ДЗН у пациента. С помощью OphtoRule проанализированы показатели сосудистого русла сетчатки в норме у 20 пациентов для определения значимости выявленных параметров. Средний возраст пациентов составил $(45,2 \pm 4,6)$ года. Исследование проводилось только на мужчинах. Подвергалась измерению часть сосудистого русла (однонаправленные вены и артерии) в 3 мм от ДЗН.

Отличительной особенностью программы OphtoRule по мнению авторов является обеспечение возможности отражать динамику процесса, что позволяет

оценить не только прогноз заболевания с выдачей объективной оценки, но и качество оказания проводимой терапии на любом этапе оказания помощи.

Еще одна отечественная программа для подсчета CRAE и CRVE была представлена Семеновой Н. С., Акопян В. С. и Филоненко И. В. [16]. Анализ сосудистых калибров проводился по авторской методике, и анализ снимков сетчатки был полностью автоматизированным. Фотофиксация сетчатки осуществлялась после проведения медикаментозного мидриаза (1 % раствор тропикамида) в режиме 45°с центрацией на диск зрительного нерва (ДЗН) с помощью фундускамеры (Zeiss Visucam C NM, Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, USA). Полученные снимки попадали в программу, производилось распознавание границ сосудистой сети сетчатки с последующим расчетом их диаметров. Анализ калибра артериол и венул производился в кольцевой зоне вокруг ДЗН с радиусом 1 и 1,5 диаметра ДЗН. Измерения рассчитывались по формуле в виде CRAE и CRVE. Диаметр ДЗН был принят за константу, считался равным 1850 мкм. AVR рассчитывалось как отношение CRAE к CRVE. Программа показала хорошую воспроизводимость, но выборка при этом была ограничена участием 142 человек, к тому же не исследовались иные параметры, помимо CRAE, CRVE и AVR.

Одной из последних программных разработок, касающихся изучения микроциркуляции и процессов старения является алгоритм CHARM [32; 180].

Использовался полностью автоматизированный подход, который включал сегментацию карт сосудистого дерева сетчатки в качестве первого шага, а затем вычисление параметров сегментированных сосудов, представляющих потенциальный интерес для офтальмологов. Для сегментации сосудистых карт использовалось программное обеспечение mlvessel-1.4. Автоматически производилась оценка толщины сосуда, полученная на основе сегментирования сосудов глаза. Программа не делала различий между венулами и артериолами, но оценивала калибр всех ветвей сосуда во всем наборе изображений и вычисляла средний калибр (X , мкм). Затем авторы выделяли две категории: калибр менее X мкм («тонкие») и больше X мкм («толстые»).

Далее была создана краткая библиотека специфических для офтальмологии признаков, состоящая из трех параметров:

1) Двумерная извитость. Адаптирован набор из семи двумерных признаков извилистости. Набор включает в себя отношение длины дуги кривой и длины хорды (T1); общую кривизну по всему сегменту (T2); общую квадратную кривизну по сегменту (T3); общую кривизну, нормированную к длине дуги кривой (T4); общую квадратную кривизну, нормированную к длине дуги кривой (T5); общую кривизну, нормированную к длине хорды кривой (T6) и общую квадратную кривизну, нормированную к длине хорды кривой (T7). Кривая сосуда определяется набором опорных точек, отобранных программой. Степень извитости была рассчитана на основе этих пунктов.

2) Фрактальные признаки. Для расчета этого параметра использовалось программное обеспечение за авторством Alceu Costa с использованием сложной системы логарифмической шкалы.

3) Анализ соединений. Понятие исходит из криминалистики, где данный способ используют при исследовании отпечатков пальцев. Для этого анализа подсчитали количество промежуточных точек в сосудистой сети (j1), количество бифуркаций (j2) и количество промежуточных точек (j3). Было введено понятие «количество точек пересечения» и разработана гребневая схема течения для анализа изображения соединения, охватывающего все изображение окном размером 3 x 3 пикселя.

Данный алгоритм классификаций изображений может применяться для решения широкого спектра задач, а также может обеспечить высокую точность. CHARM основан на вычислении очень большого набора функций изображения, каждый набор признаков может соответствовать конкретной задаче и может обеспечить достаточный пул переменных для конкретного исследования. CHARM—это новый и перспективный инструмент в анализе микроциркуляции, но его сложность и обилие переменных могут создать трудности для практического применения в популяционных исследованиях.

Описанные системы программного обеспечения для анализа сосудов сетчатки были использованы в популяционной и клинической практике. В исследованиях приняли участие более 100 000 участников [59; 73; 139; 140; 155]. Однако, одним из основных пробелов в исследованиях является воспроизводимость – способность различных систем измерения калибра сосудов сетчатки к унификации и сопоставлению данных. Это создает трудности в объединении баз данных и уменьшает ценность нормативной интерпретации измерений калибра сосудов сетчатки. К решению этой проблемы подключилась группа исследователей Yip, W. et al., 2016 [61], которые разработали алгоритм, позволяющий трансформировать данные различных программ в единую систему.

В исследовании были использованы 120 фотографий сетчатки для оценки соответствия между тремя широко используемыми программами (Retinal Analysis [RA], Integrative Vessel Analysis [IVAN] и Singapore I Vessel Assessment [SIVA]). Графики Бланда-Альтмана были использованы для оценки соответствия CRAE и CRVE, корреляция Пирсона – для оценки ассоциаций между системными факторами и калибрами сосудов сетчатки, а Z-тест – для сравнения силы коэффициентов корреляции между тремя программными системами. Был создан алгоритм преобразования измерений, с помощью которого был проведен парный t-тест для оценки различий между измеренными калибрами сетчатки программой SIVA и SIVA-приложениями, преобразованными из RA и IVAN-измерений. Абсолютные измерения калибров сосудов сетчатки различались между тремя общими программными системами, но ассоциации с системными факторами были схожи.

Предложенный алгоритм позволил преобразовать измерения RA, IVAN, SIVA и сблизить их. Это преобразование имеет важное значение для будущего объединения данных и установления нормативных значений для измерения калибра сосудов сетчатки. Однако, унифицированной системы все еще нет, и охват переменных ограничился только калибрами сосудов. В то время как поток данных уже давно не ограничивается только лишь калибрами сосудов.

1.7 Резюме по обзору литературы

Несмотря на применение современных методов диагностики и растущее количество исследований сосудистого русла глаза, данные по их связям с ССЗ остаются недостаточными и противоречивыми, что обусловлено ограниченным объемом исследованных выборок и сложностью патогенеза поражений сетчатки, которые имеют общие патогенетические звенья с генерализованным атеросклерозом, АГ и СД 2 типа. Крупные новые исследования с применением визуализации сосудов сетчатки и автоматизированных систем обработки изображений целесообразны как для оценки прогностического значения поражения сетчатки, так и для профилактики прогрессирования поражения глаза как органа-мишени при распространенных ССЗ.

За последние два десятилетия поток данных по сосудистому руслу сетчатки многократно увеличился начиная с банальной внешней калибровки артериол и венул в прошлом и существуя в виде сложно логарифмического анализа геометрии сосудистой сети в настоящем.

Ввиду разнообразия и быстрого технического роста программ, остаются проблемы с унификацией данных, так как растет ассортимент используемых уникальных переменных. Предложенные решения, описанные в настоящем обзоре, решают эту проблему лишь частично.

Существующие отечественные программы оценки микрососудистого русла представлены крайне ограниченными выборками и учитывают только параметры CRAE и CRVE. Интерес представляют работы, в которых учитывались бы и другие переменные, в частности, геометрия микроциркуляторного русла сетчатки.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Объект и дизайн исследования

Обследуемые являются участниками когорты долгосрочного наблюдения российской части международного проекта «Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе» (HAPIEE) (принципиальные исследователи – проф. С. К. Малютин и академик РАН Ю. П. Никитин) [72] и исходно обследованы в 2003–2005 гг. ($n = 9\,360$) в возрасте 45–69 лет. Базовая случайная популяционная выборка была сформирована на основе избирательных списков с помощью таблицы случайных чисел среди жителей двух типичных районов города и стратифицирована по полу и 5-летним возрастным группам.

В рамках настоящей работы для углубленного обследования из числа участников серийного третьего обследования (выполненного с откликом 60,1 %) была сформирована случайная подвыборка мужчин и женщин, которая была обследована с откликом 84 %. В подвыборке проведены: эпидемиологическое обследование для оценки ССЗ, хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) и их факторов риска; ультразвуковое исследование сонных артерий и офтальмологическое клинико-инструментальное обследование (1 011 человек: 438 мужчин и 573 женщины; средний возраст 67,78 года; $SD = 6,76$). Полуавтоматическая калиброметрия была выполнена на изображениях с правого глаза у 900 человек (89 %) и с левого глаза – 879 человек (86,9 %); всего в калиброметрический анализ с оценкой как минимум с одного глаза включены 955 человек. Характеристика обследованных представлена в разделе 3.1.

Дизайн настоящей работы – одномоментное поперечное (кросс-секционное) исследование (рисунок 1). Схема обследования представлена на рисунке 1.

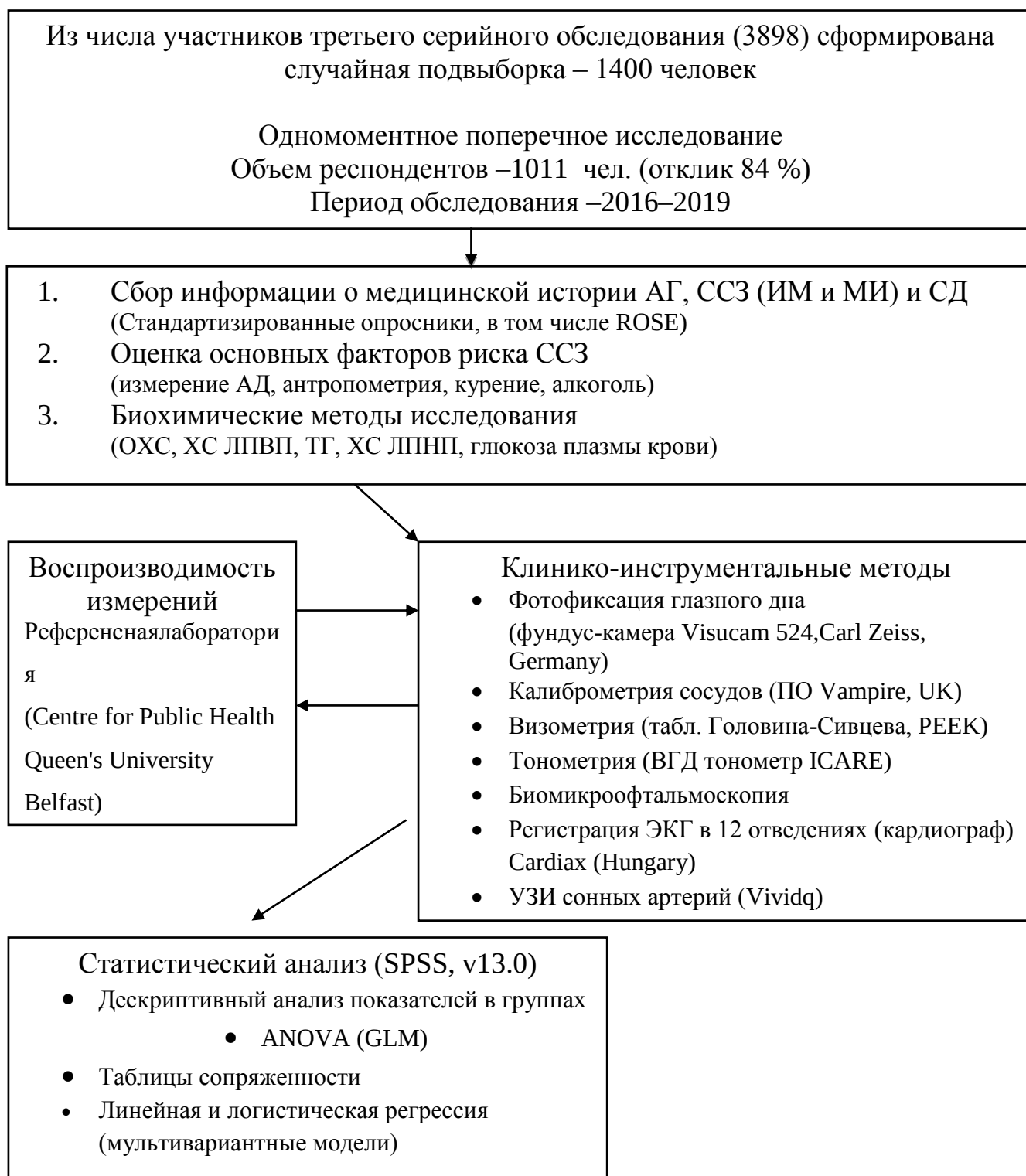


Рисунок 1 – Дизайн и план исследования

Исследование одобрено Этическим комитетом Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала ФИЦ ИЦИГ СО РАН (26.12.2014) и Этическим комитетом ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (№ 111 29.11.2018). Участники

исследования подписали утвержденное комитетами информированное согласие. Сбор данных на третьем этапе и настоящий анализ поддержаны РФФИ (№20-15-00371).

2.2 Методы исследования

2.2.1 Эпидемиологические методы оценки артериальной гипертензии, сахарного диабета, ССЗ и их факторов риска. Ультразвуковая оценка атеросклероза сонных артерий

В соответствии с протоколом исследования производилась эпидемиологическая оценка ССЗ и их факторов риска стандартными методами популяционного исследования (опросники и физикальные измерения) [72]: сбор информации о медицинской истории АГ и СД 2 и их лечения, о медицинской истории основных ССЗ; оценка стенокардии напряжения с использованием стандартизированного опросника Rose; оценка факторов риска (курение, употребление алкоголя); биохимический анализ крови (определение ОХС, ХС ЛПВП, ТГ, ХС ЛПНП, глюкоза плазмы крови); социально-демографические характеристики (пол, возраст, уровень образования, семейный статус и др.). Физикальное обследование включало измерение артериального давления (АД), антропометрию, электрокардиографию.

АД измеряли трехкратно тонометром OmronM-5 на правой руке в положении сидя после 5-минутного отдыха, использовали среднее из 3 измерений АД. Измерение веса производили с точностью до 0.1 кг, измерение роста с точностью до 0.5 см, измерение объема талии и бедер с точностью до 0.5 см. Использовали рычажные медицинские весы и стандартный ростомер. Рассчитывали индекс окружности талии и бедер (ОТ/ОБ) и индекс массы тела (ИМТ) по формуле: $ИМТ (кг/м^2) = \text{вес}(кг)/\text{рост}^2(м)$. Курящим считали человека, выкуривающего хотя бы 1 сигарету в день. Потребление алкоголя оценивали по опроснику градуированной частоты «Graduated Frequency Questionnaire» (GFR) и

выделяли 5 групп по частоте потребления: непьющие, выпивающие менее 1 раз в месяц, 1-3 раз в месяц, 1-4 раз в неделю, 5 и более раз в неделю. ЭКГ регистрировали в 12 отведениях (Cardiax, Венгрия) с кодированием по Миннесотскому коду (МК). Забор крови осуществляли натощак, уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХСЛВП) и глюкозы сыворотки крови измеряли энзиматическим методом на автоанализаторе «KoneLab 300i» (Thermo Fisher Scientific, США) в лаборатории биохимии НИИТПМ– филиала ФИЦ ИЦИГ СО РАН (ответственный по лабораторному разделу проекта– канд. биол. наук Стахнева Е. М., зав. лабораторией д-р мед. наук Каштанова Е. В). Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХСЛНП) рассчитывали по формуле Фридевольда. Пересчет содержания глюкозы сыворотки крови натощак в показатели плазмы крови (ГП) проводили по формуле Европейской ассоциации по изучению диабета, 2007: $ГП \text{ (ммоль/л)} = 0,137 + 1,047 \times \text{концентрация глюкозы в сыворотке крови (ммоль/л)}$.

Артериальную гипертензию (АГ) диагностировали в соответствии с руководством Европейских обществ гипертензии и кардиологии (ESH/ESC) 2018 г. при показателях систолического АД (САД) ≥ 140 мм. рт. ст./или диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм. рт. ст. соответственно или при приеме гипотензивных лекарственных препаратов в течение двух последних недель [25].

Ишемическую болезнь сердца (ИБС) диагностировали на основании опросника Rose на выявление стенокардии напряжения, а также при ишемических изменениях ЭКГ (классы 1, 4 и 5 по Миннесотскому коду) [22], или при указании в анамнезе на перенесенный инфаркт миокарда, ОКС или коронарную реваскуляризацию, которые были подтверждены документальной информацией о госпитализации по данному клиническому случаю. МИ диагностировали при указании в анамнезе на перенесенный мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку, подтвержденных

документальной информацией о госпитализации по данному клиническому случаю.

Объединенную категорию ССЗ устанавливали при наличии ИБС по указанным критериям или мозгового инсульта в анамнезе (подтвержденного информацией о госпитализации). Сахарный диабет 2-го типа (СД2) диагностировали при указании на СД 2 с лечением в анамнезе или при уровне глюкозы в плазме крови натощак ≥ 7 ммоль/л [86].

Ультразвуковое исследование сонных артерий высокого разрешения проводили на сканере Vividq (GEHealthCare, Норвегия), линейный датчик 5–13 МГц (ответственный за ультразвуковой раздел проекта д-р. мед. наук, профессор Рябиков А. Н.). Выраженность атеросклероза сонных артерий (АСА) определялась на основании наличия атеросклеротических бляшек (АСБ) сонных артерий. АСБ определяли по критериям MannheimConsensus при локальном утолщении стенки артерии $\geq 1,5$ мм или увеличении ТИМК на 0,5 мм (или на 50 %) по сравнению с соседними участками сосудистой стенки [113].

В целом, в анализ включено 5 категорий кардиометаболических заболеваний: АГ, ИБС, ССЗ (композитная категория), атеросклероз сонных артерий (АСА) и СД 2.

2.3 Клинико-инструментальные методы исследования сетчатки глаза

Инструментальное обследование включало в себя: визометрию, авторефрактометрию (HuvitzHRK-7000A, Южная Корея), измерение внутриглазного давления (ВГД) (Icare, Финляндия), биомикроскопию, фотофиксацию глазного дна (Visucam524 CarlZeiss (Германия)). Катаракту диагностировали при наличии помутнений хрусталика. Глаукому выявляли по данным анамнеза или при показателе внутриглазного давления P_0 более 21–22 мм рт. ст. и осмотре глазного дна. Гипертоническую ретинопатию (ГР), возрастную макулодистрофию (ВМД) и диабетическую ретинопатию (ДР) диагностировали по данным

биомикроофтальмоскопии. Категория офтальмологических заболеваний «другие» включала миопию, гиперметропию, астигматизм, птеригиум, пингвекулу, дистрофии роговицы и сетчатки, новообразования и воспалительные заболевания глазного яблока и придаточного аппарата глаза.

2.3.1 Оценка остроты зрения для дали по таблицам Головина-Сивцева без коррекции и с коррекцией

В нашем исследовании применялась парная таблица Сивцева-Головина [39]. Сначала производилась оценка остроты зрения без коррекции. Попеременно, двигаясь сверху вниз, участнику указывали на строчку с оптотипами до тех пор, пока участник не допускал ошибок. Верной считалась полностью прочитанная строчка без ошибок. Каждой строке в таблице соответствовал показатель остроты зрения, указанный в таблице справа от строки. Этот показатель регистрировали в протоколе [11].

Если острота зрения у участника не достигала показателя таблицы «1.0», проводилась проверка остроты зрения с коррекцией. Та строчка, которая была прочитана с коррекцией полностью и без ошибок, считалась верной и показатель остроты зрения, который ей соответствовал, вносился в протокол.

Если участник не видел оптотипы в таблице, то оценка остроты зрения проводилась путем счета пальцев у лица. В ситуации, когда участник не мог правильно посчитать пальцы исследователя с 0,5 м, проводилась оценка светопроекции [126].

2.3.2 Измерение внутриглазного давления (ВГД)

Измерение ВГД проводилось тонометром Icare ic100 (модель TA011) (Icare Finland Oy, Финляндия). Измерение проводилось дважды на каждый глаз, таким образом, было получено по 2 показателя каждого глаза. Все полученные показатели ВГД фиксировались в протоколе исследования [5].

2.3.3 Оценка изменений переднего и заднего отрезка глаза

Оценка проводилась путем биомикроскопии и биомикроофтальмоскопии при помощи стационарной щелевой лампы (ЩЛ, 2Б, Украина) и набора высокодiopтрийных диагностических линз (Ocular, США). Щелевая лампа представляет собой бинокулярный микроскоп и источник света (осветитель). Биомикроскопия и биомикроофтальмоскопия являются усовершенствованными методиками осмотра структур глаза [11]. Были исследованы следующие структуры: конъюнктивa, роговица, передняя камера, радужка, хрусталик, стекловидное тело, зрительный нерв и сетчатка.

2.3.4 Получение изображений глазного дна при помощи фундус-камеры

В нашем исследовании при помощи фундус-камеры (Visucam 524, Zeiss, ФРГ) производилась фотофиксация глазного дна в зависимости от миопии (2 снимка без миопии и 5 в условиях миопии для каждого глаза) [11].

По результатам оценки фотографий, выполненных на фундус-камере, были оценены следующие структуры глазного дна: ДЗН (диск зрительного нерва), артерии и вены, соотношение сосудов, макула и периферия сетчатки. Для сохранения данных использовалась программа архивирования изображений (Visupac Zeiss, ФРГ).

Каждому участнику перед началом исследования был задан ряд вопросов, касающихся безопасности и исключения риска развития неотложных состояний и аллергических реакций.

Участнику было предложено ответить на ряд вопросов, касающихся ранее перенесенного хирургического лечения:

- 1) Экстракция катаракты (удаление хрусталика);
- 2) Хирургическое удаление вторичной катаракты (лазерная дисцизия);

- 3) Рефракционные операции (кератотомия, Lasik, ФРК или другие);
- 4) Хирургическое лечение глаукомы (ГСЭ, НГСЭ, СЛТ и др.);
- 5) Витрэктомия (удаление стекловидного тела);
- 6) Операции на сетчатке (в том числе лазерные).

В соответствии с протоколом исследования участнику предлагалось ответить на вопросы следующим образом: если участник получал какое-то хирургическое лечение несколько раз, то ему было необходимо указать месяц и год только первого лечения для каждого глаза отдельно.

По поводу заболевания глаукома был задан следующий вопрос: «Говорили ли вам когда-нибудь врач, что у вас ГЛАУКОМА?». Ответить предлагалось следующим образом: 1) да, диагностировано и был госпитализирован 2) да, диагностировано, но никогда не был госпитализирован 3) нет 4) не знаю.

2.4 Калиброметрический анализ ретинальных сосудов

Калиброметрия сосудов сетчатки проводилась с помощью программы Vampire (Vampire, Великобритания) [177].

Данная система калиброметрии показала хорошую достоверность и воспроизводимость в сравнении с уже апробированными в множестве исследований программами калиброметрии, например, таких как IVAN и SIVA [62; 173].

Программа представляет собой полуавтоматический on-line сервис анализа микрососудистого русла сетчатки. Работа по анализу начинается с определения местоположения диска зрительного нерва и макулы. После чего производится анализ сегментации микрососудов и диска зрительного нерва, которые сопровождаются оценкой геометрии бифуркации главных сосудов, их извилистости и диаметров. В работе оценивали калибр 6 крупнейших ветвей ЦАС и ЦВС, лежащих в пределах от 1 до 1.5 PD от ДЗН (Зона В). Большая часть обработки изображения скрыта от исследователя, что обеспечивает объективную

оценку и стандартизацию измерений. Можно внести лишь минимальную коррекцию уже после выполненного анализа.

Работа Vampire основана на алгоритмах, разработанных международными исследователями [14; 112; 174] и последовательно собранных в единую систему.

В нашем исследовании для калибровки использовались изображения, полученные с помощью фундус-камеры (Visucam 524, Zeiss, ФРГ). Исследование проводилось в соответствии с инструкцией пользователя.

Изображения выгружались исследователем на страничку пользовательского интерфейса по адресу <http://vampire.med.ed.ac.uk/>. (рисунок 2).

Рисунок 2 – Меню загрузки Vampire

После выгрузки изображения система автоматически проводит первичный анализ изображения. Исследователь в этот момент может наблюдать текущий статус обработки как «Processing» (Рисунок 3).

A_GA_22-09-1937_9183311_(0000)	18 Jul 2020	07 Aug 2020 at 05:34	Processing	No preview available			
--------------------------------	-------------	----------------------	------------	----------------------	--	--	--

Рисунок 3 – Строка статуса обработки изображения Vampire

Система, проведя первичный анализ, сменит статус на «Readyforuserreview», что дает возможность исследователю приступить к дальнейшей работе с изображением. Исследователю предстоит выполнить проверку правильности расположения маркеров системы в отношении положения диска зрительного нерва, макулы (рисунок 4) и, если потребуется, внести коррективы. Если изменения не требуются, можно перейти к следующему этапу анализа, если же нужна корректировка, то изображения отправляется на «re-processing» путем нажатия соответствующей кнопки в интерфейсе Vampire (рисунок 5).

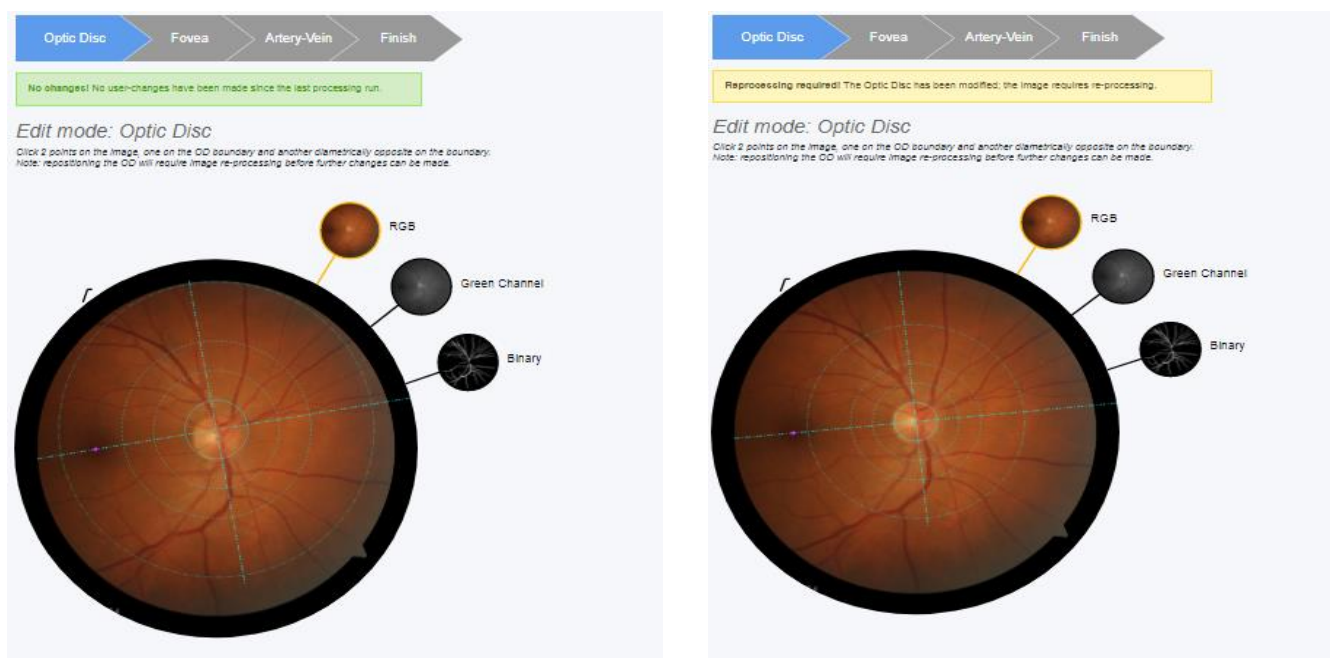


Рисунок 4 – 1-й этап автоматического анализа, проведенного алгоритмом Vampire

Source	Eye	Current Status	Remarks	Actions
fundus camera	R	Ready for user review	This image requires re-processing as the Optic Disc has been altered.	<button>Send for re-processing</button>

Рисунок 5 – 2-й этап автоматического анализа, проведенного алгоритмом Vampire

Окончание повторной обработки отметится системой статусом «Readyforuserreview», после чего исследователь сможет перейти к финальной корректировке анализа «Artery-Vein».

В этой вкладке исследователь проверял корректность распознавания артерии (красная маркировка) и вены (синяя маркировка). Если система ошибочно распознавала сосуд, с помощью доступных инструментов редактирования исследователь либо менял маркировку на правильную, либо отмечал маркировку как ошибочную (белым цветом), когда маркировка имелась, а сосуд под ней отсутствовал (рисунок 6).

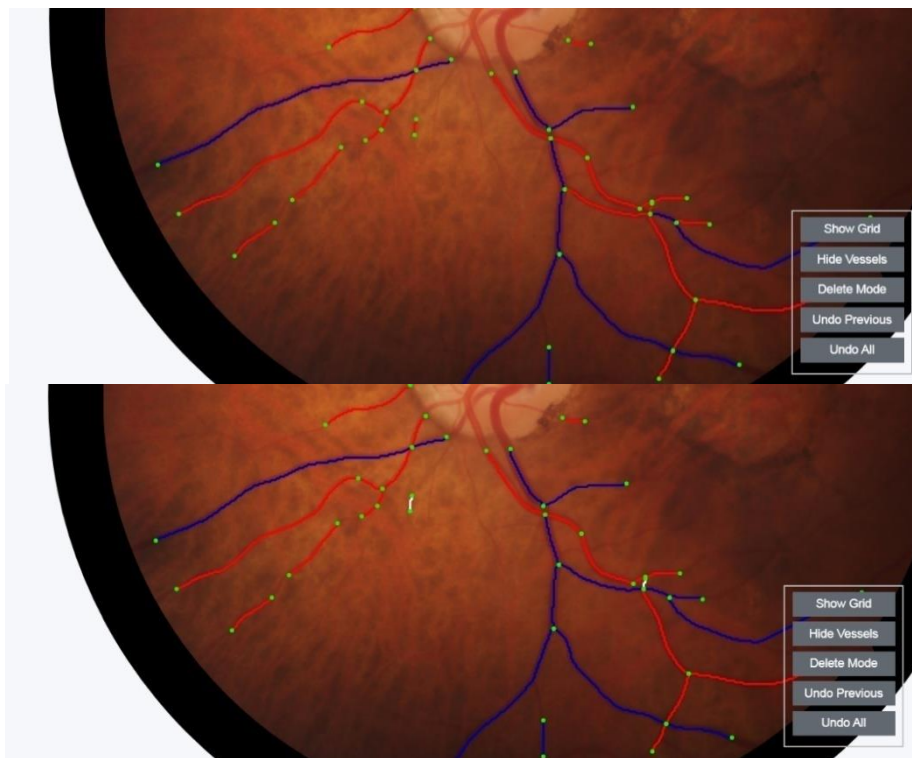


Рисунок 6 – Корректировка сосудистой карты исследователем

После проверки исследователь отправлял изображение на заключительный анализ с помощью кнопки «Sendforanalysis»(рисунок 7).

Source	Eye	Current Status	Remarks	Actions
fundus camera	L	Ready for user review	This image is ready for analysis as vessel labels have been checked.	Send for analysis

Рисунок 7– Завершающий этап анализа изображений

В результате окончательного анализа в интерфейсе пользователя Vampire, каждое обработанное изображение помечалось системой. После чего исследователь скачивал сформированный отчет по изображению в формате CSV с помощью кнопки «Download results» в окне интерфейса программы. Полученные данные CSV конвертировались в формат Excel и подвергались дальнейшей статистической обработке.

2.5 Статистическая обработка

Предварительный расчет размеров выборок проведен по номограмме Альтмана [20] и по первичной точке исследования с уровнем значимости 95 % и с мощностью выборки 80 % и 90 %. Учитывали предварительные данные о распространенности тестируемого фактора, например, ГР среди лиц с АГ и без АГ (60–70 % против 20–30 %) и ДР среди лиц с СД 2 и без СД 2 (9–10 % против 1 %). Расчетный объем двух групп минимально составил 130 и 150 (для мощности 80 % и 90 %) и максимально 350 и 450 (для мощности 80 % и 90 %). Таким образом, итоговая подвыборка из 1011 мужчин и женщин, стратифицированная по полу и возрастным группам, была достаточной для анализа.

Для статистического анализа применяли пакет программ SPSS v13.0. Использовали стандартные методы вариационной статистики. На первом этапе оценивали характеристики распределения параметров и выполняли проверку на нормальность распределения (тест Колмогорова-Смирнова). Статистическую значимость различий средних показателей для нормально распределенных

признаков в 2х группах оценивали по критерию Стьюдента (t); для более чем двух групп – в анализе ANOVA (GeneralLinearModels). Для ненормально распределенных признаков использовали непараметрические критерии теста медиан и Крускала. Для определения статистической значимости различий качественных признаков применяли критерий Пирсона (χ^2). Полученные данные в таблицах и тексте представлены как абсолютные и относительные величины (n, %), а также как ($M \pm SD$), где M – среднее арифметическое значение, SD – стандартное отклонение, и Me (25 %; 75 %), где Me – медиана (50 %), 25 %; 75 % – межквартильный размах.

На втором этапе оценивали ассоциации сердечно-сосудистых заболеваний софтальмологическими заболеваниями в анализе логистической регрессии при стандартизации по возрасту (Модель 1) и в серии мультивариантных моделей (Модели 2–4). В качестве зависимой переменной тестировали ОЗ. В качестве независимой переменной использовали изучаемый офтальмологический признак и ковариаты в зависимости от модели. Включали следующие мультивариантные модели: модель 2 – стандартизованная по полу, возрасту, курению; модель 3 – стандартизованная по полу, возрасту, курению, систолическому АД, общему холестерину, индексу массы тела; модель 4 – стандартизованная по полу, возрасту, курению, систолическому АД, общему холестерину, индексу массы тела, уровню образования.

Результаты представлены в виде индекса шансов (OddsRatio, OR) с 95 % доверительными интервалами, Confidencelimits (95 %CI).

Ассоциации показателей калиброметрии с возрастом и сердечно-сосудистых заболеваний оценивали при межгрупповом сравнении медианных значений CRAE, CRVE и AVR с применением непараметрических критериев. Проверка гипотез выполнялась с уровнем достоверности 95 %.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Характеристика изучаемой популяционной выборки

Характеристики обследованной выборки представлены в таблице 7 в обобщенном виде и при разделении по полу. Выборка включала 43,3 % женщин, средний возраст обследованных составил 67,78 года ($SD = 6,76$). Возрастной диапазон выборки составлял 55–84 года, в диапазоне 55–64 лет – 328 человек, 65–74 лет – 371 человек, 75–84 лет. – 230 человек

Таблица 7 – Дескриптивные характеристики обследованной популяционной выборки (мужчины и женщины 55–84 лет, $n = 1011$, г. Новосибирск)

Характеристики	Оба пола	Муж	Жен	p^*
	Mean (SD)/n(%)			p^{**}
				p
Обследовано	1011	438 (43,3)	573 (56,7)	
Возраст, лет	67,78 (6,76)	67,28 (6,79)	68,16 (6,72)	0,042
САД, мм.рт.ст	145,53 (21,03)	147,43 (20,19)	144,08 (21,55)	0,012 0,004
ДАД, мм.рт.ст	83,78 (11,07)	86,23(11,11)	81,91(10,68)	0,000 0,000
ЧСС, уд/мин	70,64(10,80)	70,12 (11,31)	71,05 (10,39)	0,177 0,068
ИМТ, кг/м ²	29,19 (5,21)	27,82 (4,56)	30,24 (5,43)	0,000 0,000
ОТ/ОБ, у.е.	0,89 (0,07)	0,94(0,06)	0,85(0,05)	0,000 0,000
ОХС, моль/л	5,53 (1,16)	5,26 (1,08)	5,74 (1,17)	0,000 0,000
ХСЛНП, моль/л	3,54 (1,06)	3,35 (0,98)	3,69 (1,10)	0,000 0,000
ХСЛВП, моль/л	1,32 (0,36)	1,26 (0,36)	1,36(0,36)	0,000 0,000
ТГ, моль/л	1,46 (0,81)	1,43(0,83)	1,48 (0,79)	0,381 0,080

Характеристики	Оба пола	Муж	Жен	p^*
	Mean (SD)/n(%)			p^{**}
ГП, моль/л	6,40 (1,71)	6,50 (1,70)	6,32 (1,71)	0,089 0,000
АГ, n %	797(78,9)	339(77,6)	458(79,9)	0,363
Лечение АГ (среди лиц с АГ), n %	653(82,4)	242(71,4)	411(89,7)	0,000
ИБС, %	128(12,7)	70(16,0)	58(10,2)	0,006
СД, %	208(20,6)	89(20,4)	119(20,8)	0,890
Лечение СД (среди лиц с СД), n %	199(95,7)	87 (97,7)	112(94,1)	0,900
ССЗ, n %	174(17,3)	86(19,7)	88(15,4)	0,076
Атеросклероз сонных артерий, n %	544(72,9)	234(76,7)	310(70,3)	0,052
Менопауза, n % (среди женщин)				NA
периодические	—	—	2(0,4)	
гормональная терапия	—	—	3(0,5)	
менопауза	—	—	566(99,1)	
Курение, n %				0,000
курящие	128(12,7)	107(24,5)	21(3,7)	
бывшие курильщики	206(20,5)	170(38,9)	36(6,3)	
некурящие	672(66,8)	160(36,6)	512(90,0)	
Частота потр. алкоголя, n %				0,000
5 р/нед	8(0,8)	7(1,6)	1(0,2)	
1-4 р/нед	130(12,9)	104(23,8)	26(4,6)	
1-3 р/мес	228(22,7)	126(28,8)	102(17,9)	
менее 1 р/мес	431(42,8)	131(30,0)	300(52,7)	
непьющие	209(20,8)	69(15,8)	140(24,6)	
Образование, n %				0,000
начальное	29(2,9)	9(2,0)	20(3,5)	
профессиональное	235(23,2)	77(17,6)	158(27,6)	
среднее	352(34,8)	148(33,8)	204(35,6)	
высшее	395(39,1)	204(46,6)	191(33,3)	
Семейный статус, n %				0,000
Одинокий (ая)	354(35,3)	56(12,8)	298(52,3)	
Женат /замужем	653(64,7)	381(87,2)	272(47,7)	

Характеристики	Оба пола	Муж	Жен	p^*
	Mean (SD)/n(%)			p^{**}
Экономическая активность, n %				
работающий	114(11,3)	68(15,6)	46(8,1)	0,000
самозанятый	7(0,7)	7(1,7)	0	
работающий пенсионер	215(21,4)	117(26,9)	98(17,3)	
неработающий пенсионер	667(66,6)	243(55,8)	422(74,6)	
ВМД, n %	167(18,1)	77(19,0)	90(17,5)	0,560
Катаракта, n %	662(69,5)	283(68,2)	379(70,6)	0,428
Глаукома n, %	85(8,5)	42(9,7)	43(7,6)	0,219
ГР n, %	694(73,2)	283(69,0)	411(76,4)	0,011
ДРп, %	20(2,2)	10(2,5)	10(2,0)	0,573
Патология оптического диска, %	175(18,6)	70(18,7)	105(18,4)	0,932
Другие ОЗ, n %	289 (29,4)	124(29,1)	165(29,6)	0,875
Примечание: * p сравнение муж. – жен., для средних показателей – t Стьюдента (* p – непараметрический критерий Манна-Уитни), для относительных – критерий χ^2 Пирсона.				

Мужчины были несколько младше женщин (67,3 и 68,2 года, $p = 0,042$), имели более высокие уровни АД, ОТ/ОБ, глюкозы плазмы, более высокую распространенность ИБС (16,0 % против 10,2 %, $p = 0,006$), тенденцию к большей частоте АСА и ССЗ. Также у мужчин были выше частота текущего курения и потребления алкоголя, уровень образования; они чаще имели статус неодиноких и статус работающих. Женщины имели более высокие уровни ИМТ, липидов крови, более высокую приверженность в лечении АГ (89,7 % против 71,4 %, $p = 0,000$); чаще имели статус одиноких и статус неработающих. Обследованные женщины были в подавляющем большинстве в менопаузальном периоде.

С помощью фундус-камеры были получены от 1 до 5 изображений у 994 человек: в условиях мидриаза (расширенного зрачка) от 705 человек (70,9 %), в среднем 1,02 (SD = 0,19) изображений, в отсутствии мидриаза получены изображения от 277 человек (27,4 %). Для 17 человек изображения не

получены вследствие отсутствия глаза или отказа от проведения офтальмологической части исследования.

Среди полученных снимков преобладали изображения хорошего качества – 686 человек (67,9 %); у 266 человек (26,3 %) снимки были расценены как слабого качества, однако читаемые в отношении минимум одной патологии хотя бы для одного глаза; слабое качество было обусловлено либо присутствием незрелой возрастной катаракты, либо сочетанием катаракты и отсутствием мидриаза. Снимки 34 человек (3,4 %) были нецениваемыми по причине зрелой катаракты. Изображения сетчатки у 8 человек (0,8 %) не оценивались по иным причинам (лейкома роговицы, гемофтальм, выраженная гиалоидопатия и проч.). Изображений, полученных от правого глаза, было больше (70,6 % против 69,8 %), и они являлись более качественными (69,6 % и 66,4 %).

Полуавтоматическая калибровка была выполнена на изображениях с правого глаза у 900 человек (89 %) и с левого глаза у 879 человек (86,9 %); всего в калибровочный анализ с оценкой как минимум с одного глаза включены 955 человек. Основные клинические, поведенческие и демографические характеристики в анализируемой группе не отличались от полной подвыборки.

3.2 Оценка ассоциаций артериальной гипертензии, атеросклероз-ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа с офтальмологическими заболеваниями в популяционной выборке 55–84 лет

В обследованной популяционной выборке мужчин и женщин 55–84 лет распространенность АГ составила в среднем 78,9 %, ИБС – 12,7 %, СД – 20,6 %, ССЗ (композитная группа) – 17,3 %, АСА – 72,9 %. Среди атеросклероз-ассоциированных ССЗ и СД 2 мужчины чаще страдали ИБС (16,0 % против 10,2 %, $p = 0,006$) и имели выше частоту АСА (76,7 % против 70,3 %, $p = 0,052$). Распространенность АГ и СД 2 была схожей у мужчин и женщин.

В обследованной выборке распространенность ВМД составила в среднем 18,1 %, катаракты – 69,5 %, глаукомы – 8,5 %, ГР – 73,2 %, ДР– 2,2 %, патологии ОД – 18,6 %, других ОЗ – 29,4 %. Среди ОЗ частота ГР была выше у женщин, чем у мужчин (76,4 % против 69,0 %, $p = 0,011$), для остальных ОЗ частота была схожей у мужчин и женщин.

Результаты оценки связи кардиометаболических и офтальмологических заболеваний представлены на рисунках 8–12 и в таблицах 8–12.

Наличие АГ (рисунок 8, таблица 8) ассоциировалось с частотой катаракты (72,3 %против 59,3 % при АГ и нормотензии, $p < 0,001$), частотой ГР (80,7 %против 45,5 %, $p < 0,001$), ДР (2,8 %против 0,7 %, $p = 0,017$), ВМД (19,5 %против 13,1 %, $p = 0,039$). Связь АГ с ГР сохранялась при мультивариантной стандартизации, индекс шансов иметь ГР составил 2,27 [95 %CI 1,78-4,17; $p < 0,001$] (модель 4). Для катаракты и ВМД при учете возраста, пола и других факторов значимость связи с АГ уменьшалась до уровня тенденции (ВМД) или статистически незначимой (катаракта). Связи АГ с глаукомой, патологией ОД и комплексом «других» ОЗ не выявлено.

У лиц с нормотензией в изучаемом возрастном диапазоне 55–84 лет выявлена существенная частота признаков, характерных для ГР (45,5 %). Нормотоники с ГР по сравнению с нормотониками без ГР были несколько старше (65,8 против 64,1 лет, $p = 0,068$), имели более высокие средние уровни САД (125,0 против 121,8 мм рт. ст., $p = 0,018$), ДАД (76,6 против 74,9 мм рт. ст., $p = 0,054$) и ИМТ (27,6 против 26,1 кг/м², $p = 0,036$), тенденцию к более высокой частоте высокого нормального АД (35,2 % против 24,8 %) и историю АГ в анамнезе (15,4 % против 13,4 %).

Наличие СД 2 (рисунок 9, таблица 9) ассоциировалось с частотой катаракты (77,1 %против 67,6 % при СД 2 и без СД 2, $p = 0,011$), ДР (9,3 % против 0,4 %, $p < 0,001$) и глаукомы (13,9 %против 7,2 %, $p = 0,002$), ГР (80,6 % против 71,3 %, $p = 0,009$). Связь СД 2 с ДР и глаукомой сохранялась при мультивариантной стандартизации. Индекс шансов иметь ДР при СД 2 составил 24,32 [95 %CI 6,65-88,96, $p < 0,001$] (модель 4), индекс шансов для

глаукомы составил 2,20 [95 %CI 1,30–3,72, $p < 0,001$] (модель 4). Связи СД 2 с ГР, катарактой и другими ОЗ не зависели от пола, возраста и курения, но нивелировались в моделях 3-4 и объяснялись вкладом метаболических факторов риска (ИМТ, уровень ОХС, САД). Связи СД 2 с ВМД и патологией ОД не выявлено

Наличие АСА (рисунок 10, таблица 11) ассоциировалось с частотой катаракты (74,4 %против 55,9 %приАСА и без АСА, $p < 0,001$) и ГР (77,5 %против 66,5 %, $p = 0,003$). При учете возраста, пола и других факторов значимость связи АСА с катарактой нивелировалась. Связь ГР с АСА не зависела от возраста, пола и курения с индексом шансов 1,62 [95 %CI1,12-2,37; $p = 0,013$] (модель 2) и нивелировалась при дальнейшей стандартизации.Связи АСА с ВМД, глаукомой, ДР, патологией ОД и другими ОЗ не обнаружено.

Наличие ИБС (рисунок 11, таблица 12) положительно ассоциировалась с частотой катаракты (82,4 %против 67,7 % при ИБС и без ИБС, $p = 0,010$) и отрицательно с комплексом других ОЗ (20,3 %против 30,6 % при ССЗ и без ССЗ, $p = 0,019$). При учете возраста, пола и курения значимость связей уменьшалась до статистически незначимой. Ассоциации ИБС с ВМД, глаукомой, ГР, ДР, патологией ОД не выявлено.

Наличие ССЗ (композитная категория) (рисунок 12, таблица 10) положительно ассоциировалось с частотой катаракты (80,9 %против 67,2 % при ССЗ и без ССЗ, $p = 0,001$) и отрицательно – с комплексом других ОЗ (22,3 %против 30,8 % $p = 0,029$). При учете возраста, пола и курения значимость связей ССЗ с частотой катаракты и других ОЗ уменьшалась до статистически незначимой. Ассоциации ССЗ с ВМД, глаукомой, ГР, ДР, патологией ОД не выявлено.

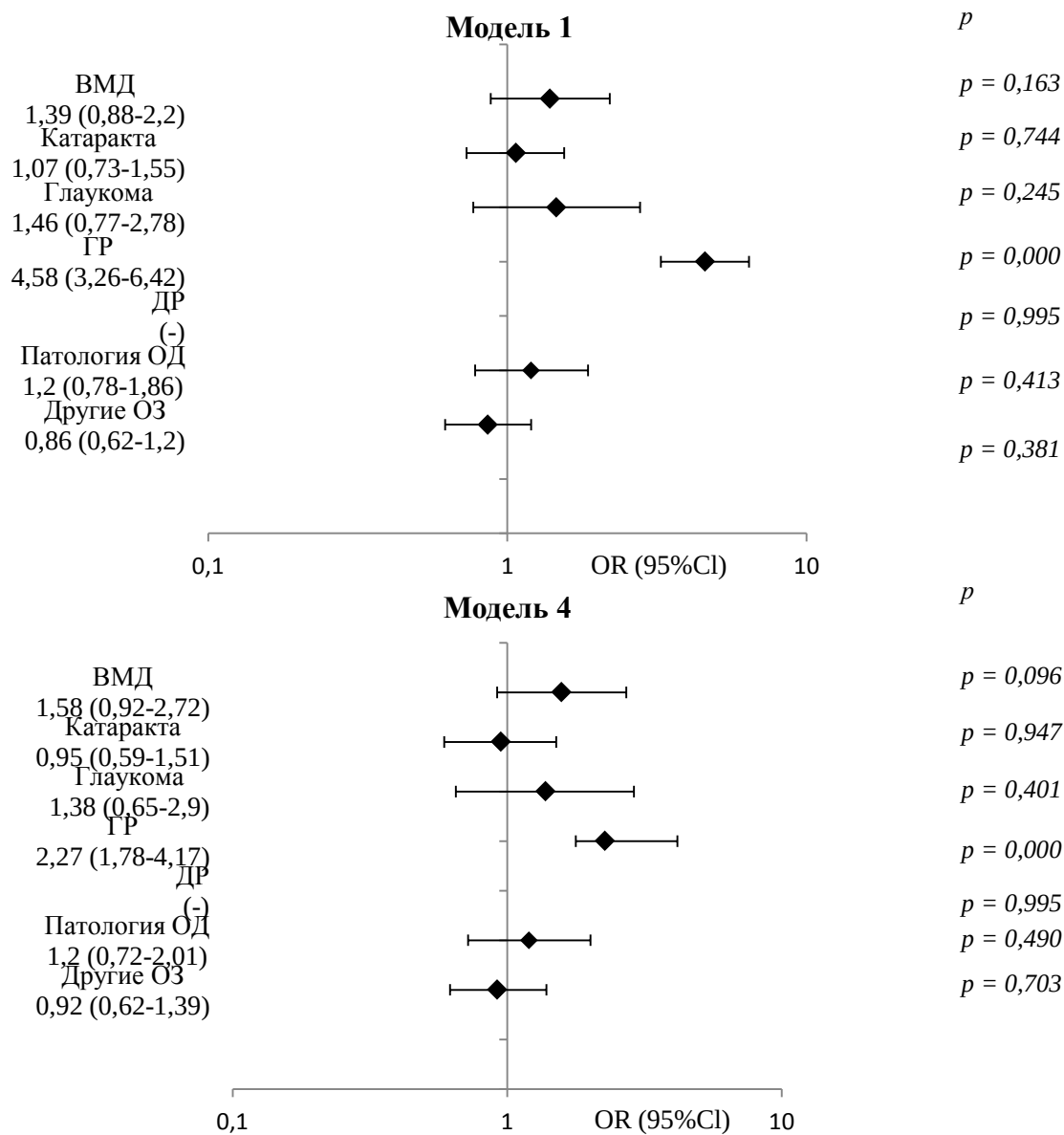


Рисунок 8 – Результаты логистического регрессионного анализа связи АГ и ОЗ в популяционной выборке ($n = 797$, муж./жен., 55–84 лет, г. Новосибирск, модель 1 – стандартизованная по возрасту; модель 4 – стандартизованная по полу, возрасту, курению, систолическому АД, общему холестерину, индексу массы тела, уровню образования)

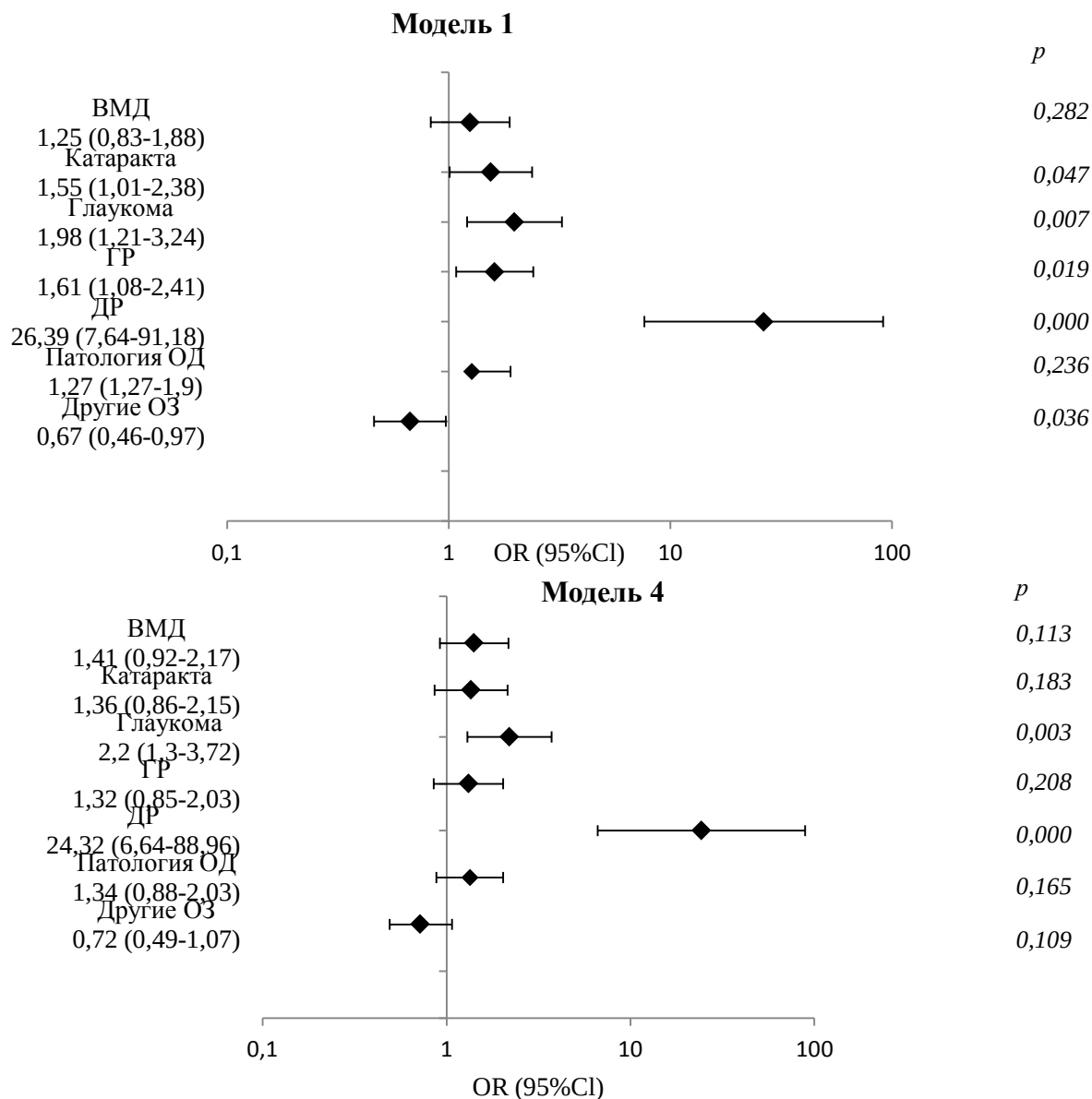


Рисунок 9— Результаты логистического регрессионного анализа связи СД 2 и ОЗ в популяционной выборке (n = 208, муж./жен., 55–84 лет, г. Новосибирск, модель 1—стандартизованная по возрасту; модель 4 —стандартизованная по полу, возрасту, курению, систолическому АД, общему холестерину, индексу массы тела, уровню образования)

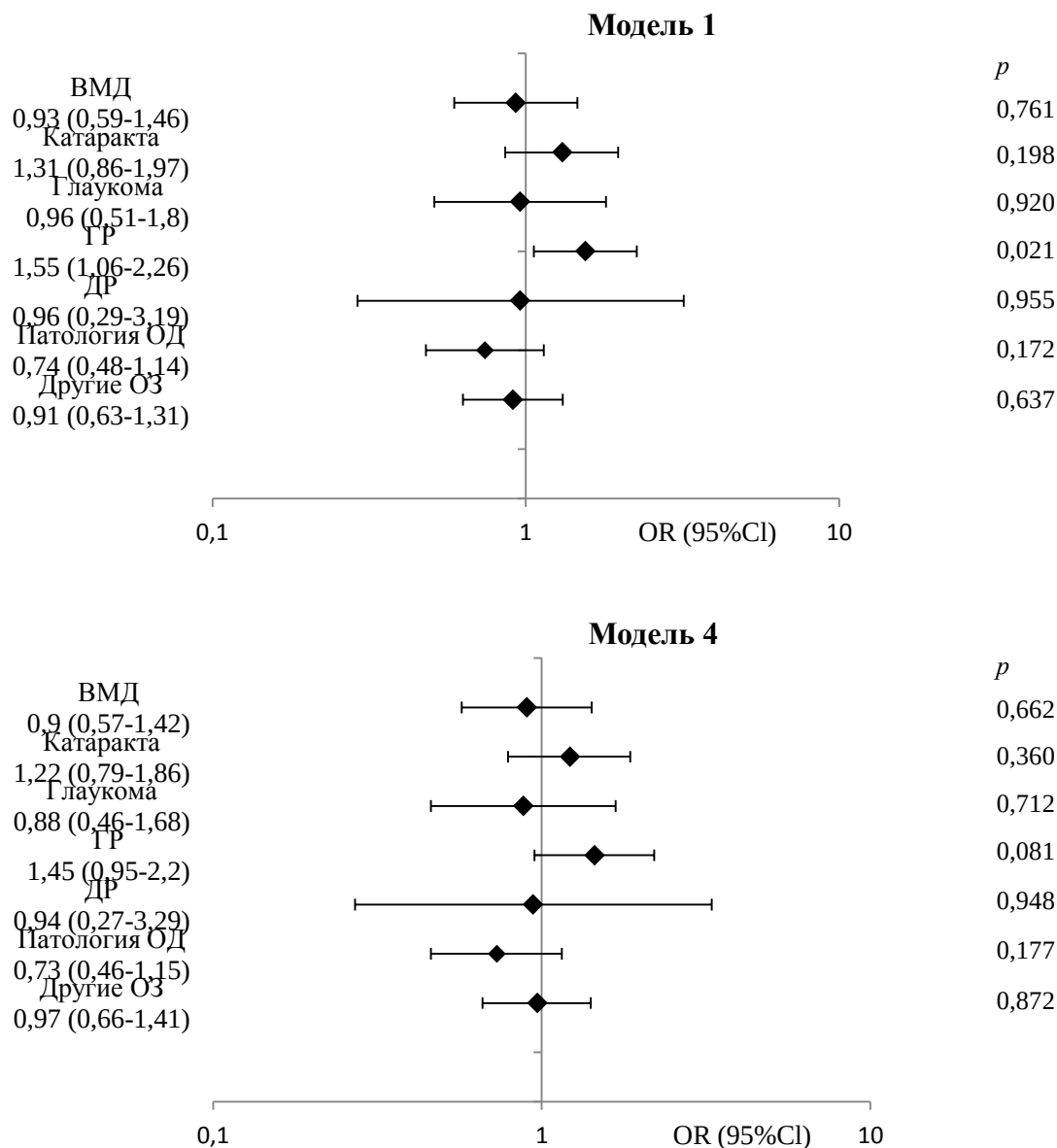


Рисунок 10– Результаты логистического регрессионного анализа связи АСА и ОЗ в популяционной выборке (n = 544, муж./жен., 55–84 лет, г. Новосибирск, модель1–стандартизованная по возрасту; модель 4 –стандартизованная по полу, возрасту, курению, систолическому АД, общему холестерину, индексу массы тела, уровню образования)

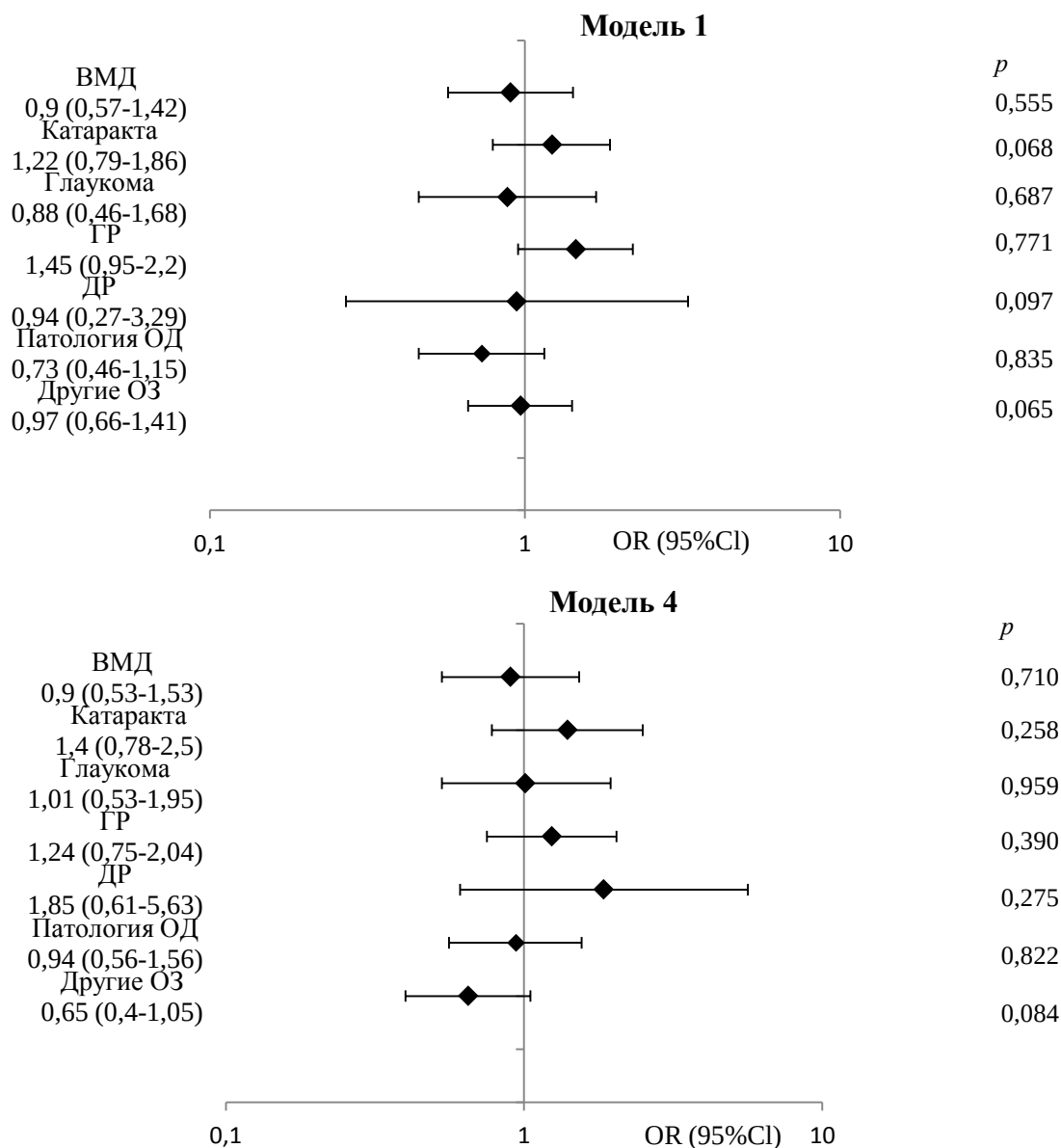


Рисунок 11– Результаты логистического регрессионного анализа связи ИБС и ОЗ в популяционной выборке ($n = 128$, муж./жен., 55–84 лет, г. Новосибирск, модель 1–стандартизованная по возрасту; модель 4 –стандартизованная по полу, возрасту, курению, систолическому АД, общему холестерину, индексу массы тела, уровню образования)

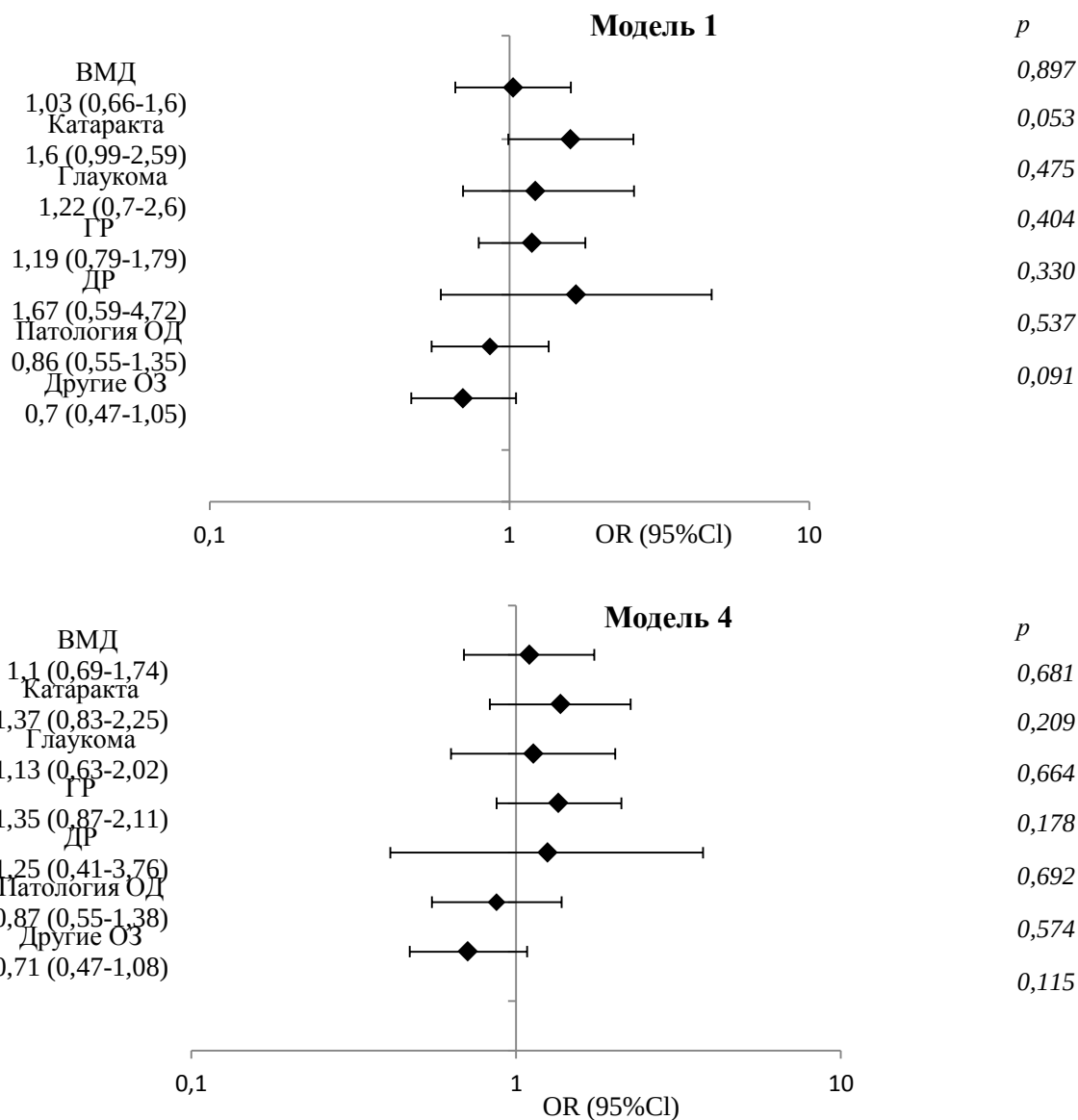


Рисунок 12– Результаты логистического регрессионного анализа связи ССЗ и ОЗ в популяционной выборке ($n = 174$, муж./жен., 55–84 лет, г. Новосибирск, модель 1–стандартизованная по возрасту; модель 4 –стандартизованная по полу, возрасту, курению, систолическому АД, общему холестерину, индексу массы тела, уровню образования)

Таблица 8 – Ассоциации АГ и ОЗ в популяционной выборке (n = 1011, муж./жен., 55–84 лет, г. Новосибирск)

ОЗ	Обследовано, n	Частота в группах АГ		p	Модель 1 OR (95 % CI)		p ₁	Модель 2 OR (95 % CI)		p ₂	Модель 3 OR (95 % CI)		p ₃	Модель 4 OR (95 % CI)		p ₄
		АГ АГ	Нет АГ		АГ	Нет АГ		АГ	Нет АГ		АГ	Нет АГ		АГ	Нет АГ	
ВМД, п/обследовано, %	920	141/72 2 19,5 %	26/198 13,1 %	0,039	1.39 (0,88–2,20)	1,0	0,163	1,43 (0,90–2,28)	1,0	0,127	1,59 (0,93–2,73)	1,0	0,090	1,58 (0,92–2,72)	1,0	0,096
Катаракта, п/обследовано, %	951	540/74 7 72,3 %	121/204 59,3 %	0,000	1.07 (0,73–1,55)	1,0	0,744	1,08 (0,74–1,57)	1,0	0,704	0,93 (0,59–1,48)	1,0	0,772	0,95 (0,59–1,51)	1,0	0,947
Глаукома п/обследовано, %	999	72/787 9,3 %	12/212 5,7 %	0,094	1.46 (0,77–2,78)	1,0	0,245	1,44 (0,76–2,74)	1,0	0,267	1,41 (0,67–2,97)	1,0	0,364	1,38 (0,65–2,90)	1,0	0,401
ГР п/обследовано, %	947	603/74 7 80,7 %	91/200 45,5 %	0,000	4.58 (3,26–6,42)	1,0	0,000	4,58 (3,26–6,43)	1,0	0,000	2,61 (1,71–3,98)	1,0	0,000	2,27 (1,78–4,17)	1,0	0,000
ДР п/обследовано, %	905	20/708 2,8 %	2/197 0,7 %	0,017	0.001(NA)	1,0	0,995	0,001(NA)	1,0	0,995	0,001(NA)	1,0	0,995	0,001(NA)	1,0	0,995
Патология АД, п/обследовано, %	940	23/120 19,2 %	151/820 18,4 %	0,843	1.20 (0,78–1,86)	1,0	0,413	1,18 (0,76–1,82)	1,0	0,471	1,20 (0,72–2,02)	1,0	0,484	1,20 (0,72–2,01)	1,0	0,490
Другие ОЗ, п/обследовано, %	983	218/77 3 28,1 %	72/210 34,3 %	0,080	0.86 (0,62–1,20)	1,0	0,381	0,86 (0,62–1,20)	1,0	0,371	0,92 (0,62–1,39)	1,0	0,699	0,92 (0,62–1,39)	1,0	0,703

Примечание: Модели логистической регрессии, модель 1 – стандартизованная по возрасту; модель 2 – стандартизованная по полу, возрасту, курению; модель 3 – стандартизованная по полу, возрасту, курению, систолическому АД, общему холестерину, индексу массы тела; модель 4 – стандартизованная по полу, возрасту, курению, систолическому АД, общему холестерину, индексу массы тела, уровню образования.

Таблица 9 – Ассоциации СД и ОЗ в популяционной выборке (n = 1011, муж./жен., 55–84 лет, г. Новосибирск)

ОЗ	Обс ледо вано , п	Частота в группах СД2		p	Модель 1 OR (95 % CI)		p_1	Модель 2 OR (95 % CI)		p_2	Модель 3 OR (95 % CI)		p_3	Модель 4 OR (95 % CI)		p_4
		СД2	Нет СД2		СД2	Нет СД2		СД2	Нет СД2		СД2	Нет СД2		СД2	Нет СД2	
ВМД, п/обсле дова но %	920	42/190 22,1 %	125/730 17,1 %	0,113	1,25 (0,83–1,88)	1,0	0,282	1,26 (0,84–1,90)	1,0	0,259	1,40 (0,91–2,15)	1,0	0,120	1,41 (0,92–2,17)	1,0	0,113
Катаракта, п/обследован о, %	951	145/188 77,1 %	516/763 67,6 %	0,011	1,55 (1,01–2,38)	1,0	0,047	1,55 (1,00–2,39)	1,0	0,046	1,38 (0,88–2,18)	1,0	0,158	1,36 (0,86–2,15)	1,0	0,183
Глаукома,п/о бследовано, %	999	28/202 13,9 %	57/797 7,2 %	0,002	1,98 (1,21–3,24)	1,0	0,007	2,01 (1,22–3,31)	1,0	0,006	2,22 (1,31–3,74)	1,0	0,003	2,20 (1,30–3,72)	1,0	0,003
ГР, п/обследован о, %	947	154/191 80,6 %	539/756 71,3 %	0,009	1,61 (1,08–2,41)	1,0	0,019	1,61 (1,07–2,40)	1,0	0,020	1,33 (0,86–2,04)	1,0	0,192	1,32 (0,85–2,03)	1,0	0,208
ДР,п/обслед овано %	905	17/183 9,3 %	3/722 0,4 %	0,000	26,39 (7,64–91,18)	1,0	0,000	26,14 (7,54–90,57)	1,0	0,000	24,58 (6,78–89,13)	1,0	0,000	24,32 (6,64–88,96)	1,0	0,000
Патология ОД,п/обслед овано, %	940	42/193 21,8 %	134/749 17,8 %	0,203	1,27 (0,85–1,90)	1,0	0,236	1,28 (0,86–1,92)	1,0	0,213	1,33 (0,88–2,02)	1,0	0,169	1,34 (0,88–2,03)	1,0	0,165
Другие ОЗ, п/обследован о, %	983	47/196 24,0 %	241/787 30,6 %	0,068	0,67 (0,46–0,97)	1,0	0,036	0,66 (0,45–0,97)	1,0	0,036	0,72 (0,49–1,07)	1,0	0,110	0,72 (0,49–1,07)	1,0	0,109

Примечание: Модели логистической регрессии, модель 1 – стандартизованная по возрасту; модель 2 – стандартизованная по полу, возрасту, курению; модель 3 – стандартизованная по полу, возрасту, курению, систолическому АД, общему холестерину, индексу массы тела; модель 4 – стандартизованная по полу, возрасту, курению, систолическому АД, общему холестерину, индексу массы тела, уровню образования.

Таблица 10 – Ассоциации ССЗ и ОЗ в популяционной выборке (n = 1011, муж./жен., 55–84 лет, г. Новосибирск)

ОЗ	Обследовано, n	Частота в группах ССЗ		p	Модель 1 OR (95 % CI)		p ₁	Модель 2 OR (95 % CI)		p ₂	Модель 3 OR (95 % CI)		p ₃	Модель 4 OR (95 % CI)		p ₄
		ССЗ	Нет ССЗ		ССЗ	Нет ССЗ		ССЗ	Нет ССЗ		ССЗ	Нет ССЗ		ССЗ	Нет ССЗ	
ВМД, п/обследовано, %	920	141/722 19,5 %	26/198 13,1 %	0,518	1,03 (0,66–1,60)	1,0	0,897	1,03 (0,66–1,61)	1,0	0,881	1,11 (0,70–1,76)	1,0	0,635	1,10 (0,69–1,74)	1,0	0,681
Катаракта, п/обследовано, %	951	540/747 72,3 %	121/204 59,3 %	0,001	1,60 (0,99–2,59)	1,0	0,053	1,59 (0,98–2,57)	1,0	0,058	1,38 (0,84–2,27)	1,0	0,196	1,37 (0,83–2,25)	1,0	0,209
Глаукома, п/обследовано, %	999	72/787 9,3 %	12/212 5,7 %	0,265	1,22 (0,70–2,60)	1,0	0,475	1,17 (0,67–2,06)	1,0	0,566	1,15 (0,64–2,05)	1,0	0,628	1,13 (0,63–2,02)	1,0	0,664
ГР, п/обследовано, %	947	603/747 80,7 %	91/200 45,5 %	0,165	1,19 (0,79–1,79)	1,0	0,404	1,21 (0,80–1,84)	1,0	0,345	1,36 (0,87–2,12)	1,0	0,166	1,35 (0,87–2,11)	1,0	0,178
ДР, п/обследовано, %	905	20/708 2,8 %	2/197 0,7 %	0,331	1,67 (0,59–4,72)	1,0	0,330	1,63 (0,57–4,64)	1,0	0,356	1,29 (0,43–3,87)	1,0	0,643	1,25 (0,41–3,76)	1,0	0,692
Патология ОД, п/обследовано, %	940	23/120 19,2 %	151/820 18,4 %	0,843	0,86 (0,55–1,35)	1,0	0,537	0,85 (0,54–1,34)	1,0	0,505	0,87 (0,55–1,38)	1,0	0,562	0,87 (0,55–1,38)	1,0	0,574
Другие ОЗ, п/обследовано, %	983	218/773 28,1 %	72/210 34,3 %	0,029	0,70 (0,47–1,05)	1,0	0,091	0,71 (0,47–1,06)	1,0	0,095	0,71 (0,47–1,08)	1,0	0,111	0,71 (0,47–1,08)	1,0	0,115

Примечание: Модели логистической регрессии, модель 1 – стандартизованная по возрасту; модель 2 – стандартизованная по полу, возрасту, курению; модель 3 – стандартизованная по полу, возрасту, курению, систолическому АД, общему холестерину, индексу массы тела; модель 4 – стандартизованная по полу, возрасту, курению, систолическому АД, общему холестерину, индексу массы тела, уровню образования.

Таблица 11 – Ассоциации АСА и ОЗ в популяционной выборке (n = 1011, муж./жен., 55–84 лет, г. Новосибирск)

ОЗ	Обсл едов ано, п	Частота в группах ИБС		$p0$	Модель 1 OR (95 %CI)		$p1$	Модель 2 OR (95 %CI)		$p2$	Модель 3 OR (95 %CI)		$p3$	Модель 4 OR (95 %CI)		$p4$
		АСа	Нет АСа		АСа	Нет АСа		АСа	Нет АСа		АСа	Нет АСа		АСа	Нет АСа	
ВМД, п/обследовано, %	681	100/498 20,1 %	34/183 18,6 %	0,663	0,93 (0,59–1,46)	1,0	0,761	0,90 (0,57–1,42)	1,0	0,661	0,89 (0,56–1,40)	1,0	0,623	0,90 (0,57–1,42)	1,0	0,662
Катаракта, п/обследовано, %	703	383/515 74,4 %	105/188 55,9 %	0,000	1,31 (0,86–1,97)	1,0	0,198	1,23 (0,81–1,87)	1,0	0,321	1,25 (0,82–1,91)	1,0	0,294	1,22 (0,79–1,86)	1,0	0,360
Глаукома, п/обследовано, %	737	46/535 8,6 %	15/202 7,4 %	0,607	0,96 (0,51–1,80)	1,0	0,920	0,92 (0,49–1,74)	1,0	0,816	0,91 (0,48–1,72)	1,0	0,777	0,88 (0,46–1,68)	1,0	0,712
ГР, п/обследовано, %	706	397/512 77,5 %	129/194 66,5 %	0,003	1,55 (1,06–2,26)	1,0	0,021	1,62 (1,10–2,37)	1,0	0,013	1,48 (0,98–2,24)	1,0	0,061	1,45 (0,95–2,20)	1,0	0,081
ДР, п/обследовано, %	675	11/493 2,2 %	4/182 2,2 %	0,979	0,96 (0,29–3,19)	1,0	0,955	1,07 (0,32–3,57)	1,0	0,907	1,02 (0,29–3,47)	1,0	0,975	0,94 (0,27–3,29)	1,0	0,948
Патология ОД, п/обследовано, %	680	101/503 20,1 %	40/177 22,6 %	0,478	0,74 (0,48–1,14)	1,0	0,172	0,75 (0,48–1,16)	1,0	0,205	0,73 (0,47–1,14)	1,0	0,176	0,73 (0,46–1,15)	1,0	0,177
Другие ОЗ, п/обследовано, %	721	148/523 28,3 %	66/198 33,3 %	0,187	0,91 (0,63–1,31)	1,0	0,637	0,93 (0,64–1,34)	1,0	0,710	0,95 (0,66–1,39)	1,0	0,824	0,97 (0,66–1,41)	1,0	0,872
Примечание: Модели логистической регрессии, модель 1 – стандартизованная по возрасту; модель 2 – стандартизованная по полу, возрасту, курению; модель 3 – стандартизованная по полу, возрасту, курению, систолическому АД, общему холестерину, индексу массы тела; модель 4 – стандартизованная по полу, возрасту, курению, систолическому АД, общему холестерину, индексу массы тела, уровню образования.																

Таблица 12 – Ассоциации ИБС и ОЗ в популяционной выборке (n = 1011, муж./жен., 55–84 лет, г. Новосибирск)

ОЗ	Обсл	Частота в	$p0$	Модель 1	$p1$	Модель 2	$p2$	Модель 3	$p3$	Модель 4	$p4$
----	------	-----------	------	----------	------	----------	------	----------	------	----------	------

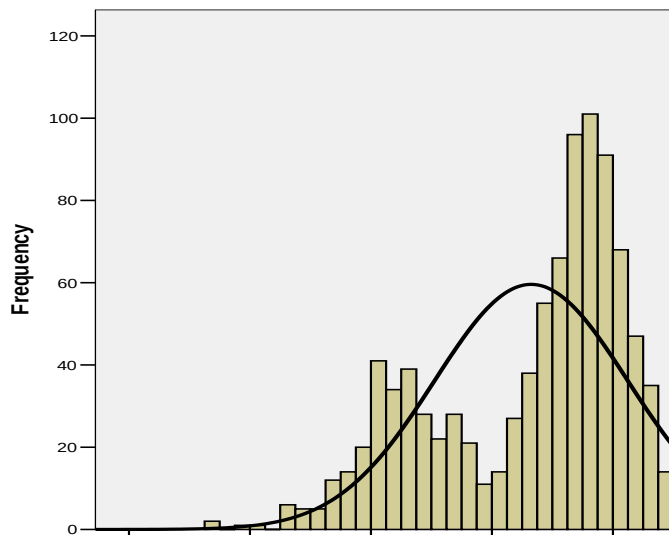
	едов ано, п	группах ИБС			OR (95 %CI)			OR (95 %CI)			OR (95 %CI)			OR (95 %CI)		
		ИБС	Нет ИБС		ИБС	Нет ИБС		ИБС	Нет ИБС		ИБС	Нет ИБС		ИБС	Нет ИБС	
ВМД, п/обследован о, %	919	21/116 18,1 %	147/803 18,2 %	0,984	0,85 (0,51–1,43)	1,0	0,555	0,85 (0,51–1,44)	1,0	0,565	0,91 (0,54–1,55)	1,0	0,748	0,90 (0,53–1,53)	1,0	0,710
Катаракта, п/обследован о, %	949	108/119 82,4 %	562/830 67,7 %	0,01	1,69 (0,96–2,97)	1,0	0,068	1,65 (0,93–2,92)	1,0	0,082	1,43 (0,80–2,56)	1,0	0,224	1,40 (0,78–2,50)	1,0	0,258
Глаукома,п/об следовано, %	997	13/126 10,3 %	72/871 8,2 %	0,414	1,13 (0,60–2,14)	1,0	0,687	1,07 (0,56–2,02)	1,0	0,834	1,04 (0,54–2,01)	1,0	0,885	1,01 (0,53–1,95)	1,0	0,959
ГР, п/обследован о, %	945	91/119 76,5 %	602/826 72,8 %	0,393	1,07 (0,67–1,69)	1,0	0,771	1,10 (0,69–1,75)	1,0	0,669	1,27 (0,77–2,08)	1,0	0,335	1,24 (0,75–2,04)	1,0	0,390
ДР, п/обследован о, %	934	5/114 4,4 %	15/790 1,9 %	0,092	2,42 (0,85–6,90)	1,0	0,097	2,35 (0,81–6,81)	1,0	0,115	1,91 (0,63–5,75)	1,0	0,251	1,85 (0,61–5,63)	1,0	0,275
Патология ОД,п/обследо вано, %	940	29/162 17,9 %	145/778 18,6 %	0,826	0,94 (0,57–1,55)	1,0	0,835	0,92 (0,56–1,52)	1,0	0,767	0,94 (0,57–1,57)	1,0	0,838	0,94 (0,56–1,56)	1,0	0,822
Другие ОЗ, п/обследован о, %	822	25/123 20,3 %	263/859 30,6 %	0,019	0,64 (0,40–1,02)	1,0	0,065	0,64 (0,40–1,03)	1,0	0,070	0,65 (0,40–1,05)	1,0	0,080	0,65 (0,40–1,05)	1,0	0,084

Примечание: Модели логистической регрессии, модель 1 – стандартизованная по возрасту; модель 2 – стандартизованная по полу, возрасту, курению; модель 3 – стандартизованная по полу, возрасту, курению, систолическому АД, общему холестерину, индексу массы тела; модель 4 – стандартизованная по полу, возрасту, курению, систолическому АД, общему холестерину, индексу массы тела, уровню образования.

3.3 Распределение количественных параметров микрососудистого русла сетчатки

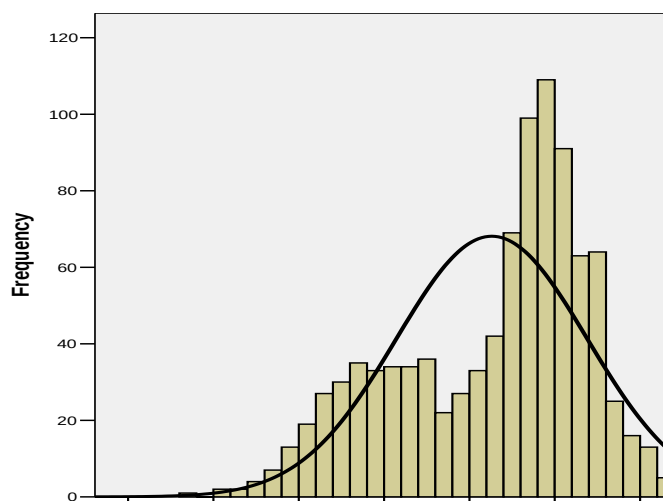
Среднее значение CRAE среди исследованных составило 43,24 (SD = 7,99; SE = 0,40), медиана [25 %; 75 %] – 46,09 [36,62;49,08] пикселей. Среднее значение CRVE составило 62,62 (SD = 11,18; SE = 0,36), медиана [25 %; 75 %] – 66,19 [53,65;70.72] пикселей. Среднее значение AVR составило 0,69 (SD = 0,06; SE = 0,40), медиана [25 %; 75 %] – 0,69 [0,65;0,73] пикселей.

Распределение величин CRAE и CRVE отличалось от нормального ($p < 0.000$ в тесте Колмогорова-Смирнова) и было близким к бимодальному, смещенным вправо для CRAE (рисунок 13) и бимодальным для CRVE (рисунок 14). Распределение AVR также отличалось от нормального ($p < 0.037$) со сдвигом вправо, что обусловило использование непараметрических критериев для межгрупповых сравнений (рисунок 15).



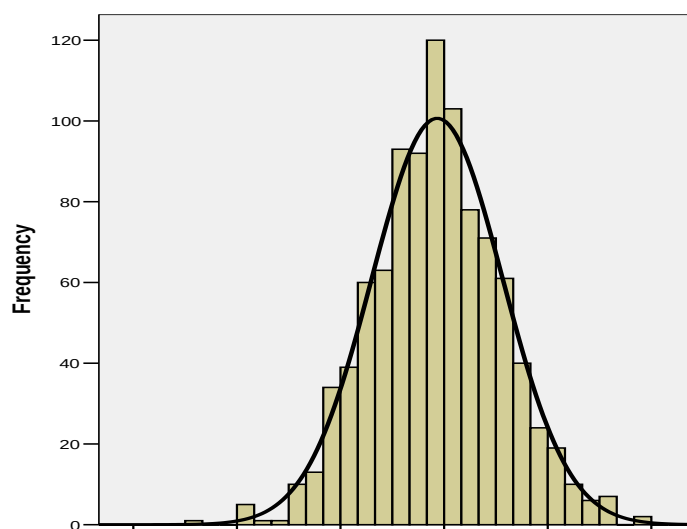
Примечание. $n = 955$; Mean (SD) = 43,24 (7,99); Mediana [25 %; 75 %] = 46,09 [36,62; 49,08]; $p = 0,000$ (тест на нормальность Колмогорова-Смирнова)

Рисунок 13 – Гистограмма распределения CRAE в популяционной выборке



Примечание. $n = 955$; Mean (SD) = 62.62(11,18); Mediana [25 %;75 %] = 66,19[53,65;70.72]; $p = 0,000$ (тест на нормальность Колмогорова-Смирнова)

Рисунок 14 – Гистограмма распределения CRVE в популяционной выборке



Примечание. $n = 955$; Mean (SD) = 62.62(11,18); Mediana [25 %;75 %] = 66,19[53,65;70.72]; $p = 0,000$ (тест на нормальность Колмогорова-Смирнова)

Рисунок 15 – Гистограмма распределения AVR в популяционной выборке

3.4 Результаты оценки связи параметров калиброметрии сосудов сетчатки с полом и возрастом

Результаты анализа ассоциаций показателей калиброметрии сосудов сетчатки CRAE, CRVE, AVR с полом и возрастом (в трех декадах в диапазоне 55–84 лет) представлены в таблице 13.

Медианные и средние значения CRAE составили 45,72 [36,48;49,01]; 42,87 (8,22) пикселей для мужчин и 46,26 [36,62;49,12]; 43,51 (7,80) пикселей для женщин, и по полу существенно не различались ($p = 0,200$ в тесте медиан). Медианные и средние значения CRVE для мужчин 66,98 [54,31;71,91], 63,16 (11,76) пикселей были выше, чем у женщин 65,76 [53,63;70,10], 62,21 (10,72) пикселей на уровне тенденции ($p = 0,084$). Медианный и средний индекс AVR у мужчин 0,68 (0,06) 0,68 [0,63;0,72] у. е. был ниже, чем у женщин 0,70 (0,06) 0,70 [0,66;0,74], у. е. $p < 0,001$.

Артериолы и вены сетчатки были более узкими среди пожилых людей. Медианные и средние артериоларные диаметры последовательно уменьшались от 47,49 [43,74;50,28], 45,57 (6,88) пикселей в возрасте 55–64 лет до 38,09 [31,19;45,86], 38,51 (8,12) пикселей в возрасте 75–84 лет, $p < 0,001$. Аналогичным образом, медианные и средние диаметры венул уменьшались от 68,67 [63,27;72,49], 66,22 (9,60) пикселей в 55–64 лет до 54,79 [46,18;64,79], 55,23(10,96) пикселей в 75–84 лет. При этом медианное и среднее значение отношения диаметров артериол и венул с возрастом существенно не менялось (0,69 у. е.) $p = 0,751$.

Примечание: Median [25 %;75 %] – медиана [квартили]; Mean (SD) – средняя (стандартное отклонение); p – межгрупповое сравнение медиан по тестам Краскела-Уоллиса, тест медиан; CRAE-эквивалент центральной артерии сетчатки; CRVE-эквивалент центральной вены сетчатки; AVR-отношение артерии к вене в возрастных группах и по полу.

3.5 Оценка ассоциаций артериальной гипертензии, атеросклероз-ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа с показателями калиброметрии ретинальных сосудов в популяционной выборке 55–84 лет

Результаты оценки ассоциаций показателей калиброметрии сосудов сетчатки CRAE, CRVE, AVR с кардиометаболическими заболеваниями в популяционной выборке представлены в таблице 14.

Участники исследования с АГ имели достоверно более низкие показатели CRAE, чем нормотоники (45,66 [35,80;48,72] при АГ против 47,67 [40,97;50,92] без АГ), $p = 0,002$ и CRVE (65,56 [52,92;70,61] – против 67,70 [58,14;71,09]), $p = 0,001$. Индекс AVR был существенно ниже при АГ (0,69 [0,64;0,73] против 0,71 [0,67;0,74], $p < 0,001$). В условиях мультивариантной стандартизации эти связи сохранились для CRAE ($p = 0,029$) и AVR ($p = 0,003$) независимо от возраста, пола, курения, уровней АД, ИМТ, ОХС, СД 2 и других ССЗ. Связь АГ с CRVE при учете возраста снижалась до незначимой.

Достоверных ассоциаций показателей CRAE, CRVE и AVR с СД 2 при нестандартизированной оценке выявлено не было. Однако, при учете возраста, пола и других факторов обнаруживалась связь СД 2 с уменьшением CRAE ($p = 0,026$) и CRVE ($p = 0,008$).

Наличие атеросклероза сонных артерий ассоциировалось с достоверным сужением венул сетчатки по показателю CRVE (65,61 [54,25;70,18] против 67,87 [54,81;71,21]), $p = 0,002$. Однако, при учете возраста, эта ассоциация уменьшалась до статистически незначимой. Достоверной связи параметров CRAE с каротидным атеросклерозом не получено ($p = 0,107$). Медианное значение AVR не менялось и составило 0,69 [0,65;0,73] против 0,69 [0,65;0,73], $p = 0,847$.

При нестандартизованной оценке достоверных ассоциаций показателей CRAE, CRVE и AVR с ИБС и композитной группой ССЗ выявлено не было. При учете вклада возраста и других факторов обнаружены более высокие

показатели CRAE и AVR у лиц с ИБС против группы без ИБС ($p = 0,009$ и $0,050$), более высокие показатели CRAE и тенденцию к увеличению CRVE и AVR у лиц с ССЗ против группы без ССЗ ($p = 0,011; 0,080; 0,070$).

Таблица 14 –Ассоциации показателей калибromетрии сосудов сетчатки CRAE,CRVE, AVR с кардиометаболическими заболеваниями в нестандартизованной модели популяционной выборки (n = 1011, муж./жен., 55–84 лет, г. Новосибирск)

Кардиометаболические заболевания		Обследовано, n	CRAE(пиксели)			CRVE(пиксели)			AVR		
			Median [25 %;75 %]	Mean (SD)	p	Median [25 %;75 %]	Mean (SD)	p	Median [25 %;75 %]	Mean (SD)	p
АГ	есть	753	45,66 [35,80;48,72]	42,71 (7,95)	0,003	65,56 [52,92;70,61]	62,20 (11,31)	0,001	0,69 [0,64;0,73]	0,68 (0,06)	0,000
	нет	201	47,67 [40,97;50,92]	45,20 (7,87)		67,70 [58,14;71,09]	64,14 (10,61)		0,71 [0,67;0,74]	0,70 (0,06)	
СД 2	есть	185	45,05 [33,41;49,03]	42,21 (8,37)	0,145	65,40 [50,79;70,73]	61,29 (11,75)	0,334	0,68 [0,64;0,73]	0,69 (0,06)	0,419
	нет	770	46,23 [37,29;49,12]	43,49 (7,88)		66,41 [54,90;70,69]	62,93 (11,02)		0,69 [0,65;0,73]	0,69 (0,06)	
ИБС	есть	119	46,50 [37,28;49,72]	43,67 (8,06)	0,752	66,20 [55,08;70,38]	62,51 (11,11)	0,929	0,70 [0,65;0,74]	0,70 (0,07)	0,402
	нет	834	45,99 [36,60;49,01]	43,18 (7,98)		66,14 [53,61;70,76]	62,63 (11,19)		0,69 [0,65;0,73]	0,69 (0,06)	
Атеросклероз сонных артерий	есть	511	45,90 [35,93;48,99]	43,10 (7,92)	0,107	65,51 [54,25;70,18]	62,22 (11,01)	0,002	0,69 [0,65;0,73]	0,69 (0,06)	0,847
	нет	198	46,80 [38,73;49,71]	44,28 (7,71)		67,87 [54,81;71,21]	63,77 (10,60)		0,69 [0,65;0,73]	0,69 (0,06)	
ССЗ	есть	161	46,19 [38,03;49,45]	43,59 (7,84)	0,989	66,20 [55,38;70,33]	62,71 (10,90)	0,989	0,70 [0,65;0,74]	0,69 (0,07)	0,609
	нет	792	46,08 [36,42;49,02]	43,17 (8,02)		66,14 [53,43;70,77]	62,60 (11,24)		0,69 [0,65;0,73]	0,69 (0,06)	

Примечание: Median [25 %;75 %] – медиана [квартили]; Mean (SD) – средняя (стандартное отклонение).; p – межгрупповое сравнение медиан по тестам Краскела-Уоллиса, тест медиан; CRAE – эквивалент центральной артерии сетчатки; CRVE– эквивалент центральной вены сетчатки; AVR– отношение артерии к вене; АГ – артериальная гипертензия; СД 2 тип- сахарный диабет 2-го типа; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ССЗ – сердечнососудистые заболевания.

3.6 Клинические примеры

Клинический пример № 1. Участник К., мужчина, 72 лет, в течение последних 5 лет отмечает эпизодическое повышение АД до 160/100 мм рт. ст., наблюдается в поликлинике по поводу АГ II стадии, II степени. При офтальмоскопии выявлена гипертоническая ретинопатия 2 ст. (сужение и извитость артериол, неравномерный калибр венул, симптом Салюса-Гунна 2 ст., симптом медной проволоки).



Рисунок 16 – Снимки глазного дна, полученные с фундус-камеры (Visucam 524, Zeiss, ФРГ). Выявлены признаки гипертонической ретинопатии 2 ст.: сужение и извитость артериол, неравномерный калибр венул (голубой круг), симптом Салюса-Гунна 2 ст. (зеленый круг), симптом медной проволоки

Клинический пример № 2. Участник Д., женщина, 67 лет., СД 2 тип., инсулинзависимый на протяжении 6 лет. Глаукома на протяжении 2 лет, капает Дуотрав 1 раз в день в оба глаза (анамнестически). При офтальмоскопии: расширенная, ассиметричная эскавация (Э: 0.6/0.8), сдвиг сосудистого пучка.

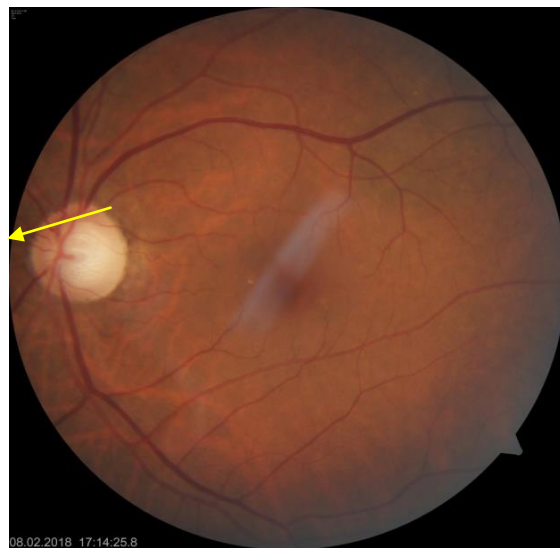
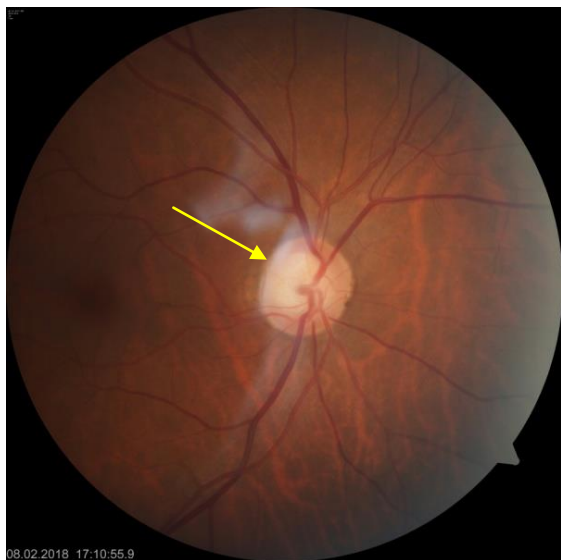


Рисунок 17 – Снимки глазного дна, полученные с фундус-камеры (Visucam 524, Zeiss, ФРГ). Выявлены признаки глаукомы: расширенная, ассиметричная эскавация (Э: 0.6/0.8)(желтая стрелка), сдвиг сосудистого пучка

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1 Ассоциации кардиометаболических и офтальмологических заболеваний в популяции старше 50 лет

Обследуемые являются участниками когорты долгосрочного наблюдения российской части международного проекта «Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе» (The HAPIEE Project) [72] и исходно обследованы в 2003–2005 в возрасте 45–69 лет.

В рамках настоящей работы из числа участников серийного третьего обследования была сформирована случайная подвыборка мужчин и женщин, и в ней проведено углубленное, в том числе офтальмологическое, обследование. В изученной популяционной выборке мужчин и женщин 55–84 лет (г. Новосибирск) мы выявили ряд ассоциаций между кардиометаболическими и основными офтальмологическими заболеваниями.

Установлена прямая независимая связь АГ и ГР, что соответствует данным большинства исследований [40], например, Beaver Dam Eye Study и Blue Mountains Eyes Study, где продемонстрирована связь между наличием и тяжестью АГ и микроструктурными изменениями сетчатки, включая ГР. Высокая частота ГР в изучаемой выборке старше 55 лет связана с широким распространением АГ и отсутствием антигипертензивной терапии у 20 % участников. Анализ терапии в этой популяции показал достижение эффективного контроля АД у каждого 4-го среди гипертоников и у каждого третьего, среди принимающих терапию. Длительно существующая АГ приводит к утолщению интимы, гиперплазии медики стенки сосуда, гиалиновой дегенерации и ангиосклерозу сетчатки [10].

Следует особо отметить, что в изучаемом возрастном диапазоне 55–84 лет нами была выявлена существенная частота признаков ГР (45,5 %) у лиц с нормотонзией. Существенная частота признаков, типичных для ГР, среди нормотоников частично объясняется тем, что нормотоники с ГР по сравнению

с нормотониками без ГР были старше, имели более высокие средние уровни АД и ИМТ и большую частоту «высокого нормального» АД (35,2 % против 24,8 %). Выявленный феномен помимо вклада неоптимального «высокого нормального» АД также может быть связан с вкладом маскированной АГ и повышенной жесткости сосудов, сопровождающихся поражением органов-мишеней, включая сетчатку. Wong T. Y. [181] при оценке фундус-снимков ($n = 26477$) также установили наличие ГР у лиц 40 лет и старше без истории АГ. Обнаруженный нами факт нередкой ретинопатии при офисной нормотонии свидетельствует о ранних признаках поражения сетчатки как органа-мишени требует исключения маскированной АГ, коррекции высокого нормального АД, снижения веса, профилактики факторов жесткости артериальной стенки и имеет важное практическое значение.

Выявленная нами связь АГ и катаракты существенно зависела от вклада от метаболических факторов (ИМТ, ОХС) и согласуется с данными других исследований [40]. Например, Lee S. M. et al. [40] установили, что АГ может вызвать изменение структуры белков капсулы хрусталика, что ухудшает мембранный транспорт и приводит к образованию катаракты.

Как и ожидалось, в обследованной выборке получена связь СД 2 с частотой ДР, что соответствует данным литературы и находит подтверждение в популяционных исследованиях [95; 183]. Мы также выявили увеличение частоты глаукомы в связи с СД 2 примерно в 2 раза. В частности, в мета-анализе крупных исследований (Blue Mountains Eye Study, Beaver Dam Eye Study, Framingham Eye Study) Newman-Casey P. et al. [169] показали увеличение на 27–50 % риска глаукомы при СД 2. Предполагается негативное влияние СД 2 на процессы апоптоза нейронов, нарушение ретроградного аксонального транспорта, лежащих в основе глаукомной оптической нейропатии. Выявленное нами увеличение частоты ВМД при СД 2 на 25 % согласуется с другими исследованиями, например, в исследовании EUREYE [42] установлено увеличение частоты неоваскулярной ВМД у лиц старше 75 лет при СД 2.

В нашем исследовании получены свидетельства ассоциаций атеросклероза сонных артерий (по наличию атеросклеротических бляшек) с частотой ГР на уровне тенденции. В исследовании ARIC, 2000 г. [35] также была установлена связь атеросклеротических бляшек в сонных артериях с ГР [159]. Предполагают, что процесс атеросклеротического поражения сонных артерий соответствует аналогичному процессу в сосудах сетчатки, так как анатомически последние относятся к каротидному бассейну [162]. Аналогичная связь была обнаружена и в исследовании MESA, 2011 [150]. Данное исследование интересно тем, что ассоциация атеросклеротических бляшек с ретинопатией сохранялась даже при исключении лиц с АГ.

АСА также был связан погранично с наличием катаракты. В исследовании BeaverDamEyeStudy, 2002 г. [53] обследуемые с атеросклерозом сонных артерий с поправкой на возраст, пол, диабет и курение чаще имели кортикальную катаракту в левом глазу, чем те, у кого не было бляшек внутренней сонной артерии ($OR = 1,34$, $95 \%CI = 1,01, 1,78$). Аналогичные, но несущественные ассоциации наблюдались для бляшек в общей сонной артерии. Независимая связь атеросклероза сонных артерий и катаракты также была обнаружена в другом крупном исследовании HEIJO-KYO, 2019 г. [57]. По мнению авторов исследования, окислительный стресс является основным этиологическим фактором как при катаракте, так и при атеросклерозе. Воздействие стресса на белки и липиды хрусталика приводит к его помутнению (катаракте). Хронобиологические исследования предполагают дальнейший путь в снижении прохождении света при катаракте и, как следствие, к потенциальному циркадному рассогласованию, приводящему к обострению атеросклероза.

В обследованной выборке мы выявили увеличение частоты катаракты и ГР у лиц с ИБС и ССЗ, однако эта связь объяснялась вкладом возраста и других факторов, что частично отличается от данных ARIC об ассоциации ГР с маркерами сердечно-сосудистого здоровья [164].

Следует отметить, что в настоящем исследовании имеются ограничения. Нельзя исключить, что лица с тяжелыми нарушениями зрения могли не

откликнуться на обследование. Однако отклик в нашем исследовании был достаточно высок (84 %) и потенциальный эффект «неотклика» не влиял на оценку распространенной офтальмологической патологии, так как доля нереспондентов по причине патологии зрения составила только 5 %. Использование мидриатических капель у некоторых участников было исключено по противопоказаниям, что потенциально могло вызвать недооценку патологии. Это ограничение мы компенсировали использованием современной немидриатической фундус-камеры (Visucam 524 CarlZeiss), позволившей получать снимки на узкий зрачок. Анализ в выборке пожилого возраста ограничивает генерализацию результатов, но учитывая наибольшую частоту кардиометаболических и офтальмологических заболеваний в старшем возрасте, результаты информативно отражают их ассоциации в подверженной части популяции.

4.2 Половозрастные зависимости параметров микрососудистого русла сетчатки в популяции от среднего до старческого возраста

Популяции различаются по своим этническим, генетическим и климато-географическим характеристикам, профилю заболеваемости, воздействию окружающей среды и по другим факторам. Мы исследовали закономерности калибromетрии сосудов сетчатки в выборке из типичной городской российской популяции, мало изученной в этом направлении.

В нашем исследовании получены убедительные данные об ассоциации калибров сосудов сетчатки с возрастом. По мере старения мужчин и женщин CRAE и CRVE становятся пропорционально уже, и при этом существенно не меняется AVR. К аналогичным результатам приходили и в других крупных исследованиях, таких как ARIC и BMES [131; 133].

Например, в исследовании BlueMountainsEyestudy (BMES) H. Leunget. al., 2003 [131] изучали ассоциации между возрастом, полом, АД и диаметрами сосудов сетчатки. Ассоциации между возрастом и CRAE, CRVE и AVR были

оценены в линейных регрессионных моделях. Было установлено, что диаметры артериол и венул сетчатки уменьшаются с возрастом вне зависимости от пола. *CRAE* и *CRVE* уменьшаются на 4,8 мкм и 4,1 мкм в десятилетие при увеличении возраста. Однако, в отличие от результатов нашего исследования, в данной работе менялось и *AVR*, которое уменьшалось на 0,01 в течение каждого десятилетия возраста до 79 лет, что может быть обусловлено влиянием АГ.

В основе сужения *CRAE* с возрастом, по мнению ряда авторов, лежит расширение просвета эластических артерий, увеличение толщины артериальной стенки и дисфункция эндотелия. Авторы предполагают, что эти изменения, наблюдаемые у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, аналогичны изменениям старения, но происходят в более раннем возрасте, так как гипертония ускоряет связанные с возрастом артериоларные изменения. Сужение *CRVE* объясняется атрофией мышечных волокон с возрастом и гипертрофией эластических волокон. Кроме того, сужение диаметров артериол и венул может быть связано с потерей нейронов сетчатки с возрастом. Истощение числа нервных волокон может снизить требования к перфузии глаза, что приведет к сужению питающих сосудов [30].

4.3 Ассоциации калибра ретинальных сосудов с кардиометаболическими заболеваниями в популяции старше 50 лет

В исследованной популяционной выборке 55–84 лет установлена обратная связь АГ с калибрами ретинальных сосудов (*CRAE* и *CRVE*) и индексом *AVR*. В отношении *CRAE* и *AVR*, наши результаты соответствуют данным, полученным как в «классических» [133], так и в новых исследованиях [88; 147], например, исследование Gutenberg Health Study, 2017 г. [147] и Thessaloniki Eye Study, 2019 [88], в которых продемонстрирована сильная связь между уменьшением *CRAE* ($p < 0.001$), снижением *AVR* ($p < 0.001$) и тяжестью АГ. Связь АГ с *CRVE* при учете возраста снижалась до незначимой, что также соответствует данным других исследований.

В отношении CRVE мы наблюдали уменьшение при АГ, в отличие от указанных исследований. По-видимому, уменьшение AVR в нашем исследовании является ключевым индикатором, указывающим на изменение отношения артерии к вене при АГ, несмотря на общее уменьшение показателей калибров сосудов сетчатки. Можно предположить, что снижение CRVE обусловлено вкладом более старшего возраста у лиц с АГ, в то время как AVR в нашей выборке преимущественно пожилых лиц существенно не зависел от возраста в диапазоне 55–84 года, и более низкий AVR при АГ указывает на сужение артерий относительно вен сетчатки. Таким образом, результаты нашего исследования частично согласуются с результатами выше описанных зарубежных популяционных исследований и российским исследованием на небольших клинических группах [16].

Наличие атеросклероза сонных артерий отрицательно ассоциировалось с CRVE, связей с CRAE и AVR в обследованной выборке мы не выявили. Многие крупные популяционные исследования, в том числе The Rotterdam Study, ARIC, APAC и MESA, также не обнаружили связи каротидного атеросклероза с CRAE [39; 54]. Результаты по связи CRVE с ACA в этих исследованиях противоречивы. Авторы The Rotterdam Study и ARIC [39] утверждают о наличии положительной связи CRVE с ACA, авторы MESA [39] и APAC [54] отрицают наличие связи, так как при стандартизации по возрасту, полу, этнической принадлежности, АД и другим сосудистым факторам риска ассоциаций не обнаружено.

Связь CRVE с каротидным атеросклерозом в нашей выборке при мультивариантной стандартизации нивелировалась, что соответствует другим популяционным исследованиям, таким как APAC и MESA [39; 54].

В нашем исследовании мы обнаружили обратные ассоциации между калибрами сосудов сетчатки и СД 2 при учете вклада возраста, пола и других факторов. Существует много работ, оценивающих данную связь в других популяциях, и все они пришли к противоречивым выводам. Например, в недавнем метаанализе BekT., 2017 г. объединены результаты крупных исследований, посвященных изучению ассоциаций диаметров сосудов

сетчатки с сахарным диабетом [47], которые дают разную оценку связи СД 2 с CRAE и CRVE. Так, согласно одним исследованиям [67; 104] СД 2 ассоциировался с низкими значениями CRAE, и чем выше стадия СД2, тем ниже значение CRAE. По мнению авторов, это может быть связано с адаптацией к пониженному количеству метаболически активной сетчатки из-за дегенерации нейронной ткани при диабетической ретинопатии. Другие исследования [59; 121] указывают на связь СД 2 с увеличением CRVE. Предположительно, расширение венул вызвано метаболическим ацидозом, а именно высвобождением лактата из гипоксической сетчатки. Неманифестные, проявляющиеся только в условиях мультивариантного анализа, связи в нашей работе могут быть обусловлены популяционным типом выборки с меньшей тяжестью СД2, чем в клинических исследованиях, небольшим количеством участников, имеющих диабетические ретинопатии (9,3 % среди лиц с СД 2 в нашей выборке), а также разнообразием тяжести диабетических ретинопатий в популяции с невысокой долей тяжелых степеней.

Аналогично взаимоотношениям с СД 2 мы выявили слабые связи калибров сосудов сетчатки с ИБС и композитной ССЗ только при мультивариантной оценке. Имеется большое количество работ, посвященных данной тематике [39]. Ряд исследователей связывали сужение ретинальных артериол со снижением миокардиального кровотока и резерва перфузии [47]. Однако, другие исследования не смогли продемонстрировать связь калибров с ССЗ. В частности, проспективные исследования в общей популяции не обнаружили значимой связи изменений калибров сосудов сетчатки с ИБС [145]. Данные выводы подтверждаются в нескольких поперечных исследованиях и исследованиях случай-контроль, которые обнаружили только слабые прямые ассоциации между изменениями в сосудах сетчатки и тяжестью ИБС [37; 118].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование посвящено изучению ассоциации сердечно-сосудистых заболеваний с патологией глаза и калибром ретинальных сосудов в стареющей популяции. Эта проблема представляет собой одно из перспективных междисциплинарных направлений на стыке современной кардиологии, офтальмологии и геронтологии в виду того, что в стареющей популяции в мире и в России ССЗ широко распространены и имеют грозные осложнения, в том числе для органа зрения.

Объект исследования –случайная подвыборка из популяционной когорты международного проекта HAPIEE (исследование ССЗ в Восточной Европе), исходно обследованной в г. Новосибирске в возрасте 45–69 лет в 2003–2005 гг. Из числа участников, обследованных на третьемэтапе в 2015–2018 гг., сформирована случайная подвыборка офтальмологического клинко-иснтрументального исследования 1 011 мужчин и женщин в возрасте 55–84 лет, которая вошла в настоящий анализ. Дизайн работы – одномоментное поперечное (кросс-секционное) исследование.

При обследовании идентифицировали офтальмологические заболевания (ОЗ)–гипертоническую ретинопатию (ГР), диабетическую ретинопатию (ДР), катаракту, глаукому, возрастную макулярную дистрофию (ВМД), патологию оптического диска (ОД) и другие ОЗ. Проводился калиброметрический анализ с подсчетом эквивалента центральной артерии сетчатки (CRAE), эквивалента центральной вены сетчатки (CRVE) и соотношения CRAE к CRVE (AVR).

В обследованной популяционной выборке преимущественно пожилого возраста мы выявили ряд ассоциаций между кардиометаболическими и распространенными ОЗ. Установлена прямая, независимая от других факторов связь артериальной гипертензии и ГР индексом шансов 2,3 ($p < 0,001$). АГ также сопровождалась увеличением частоты ВМД, катаракты и ДР; эти связи нивелировались в мультивариантных моделях и

преимущественно объяснялись метаболическими факторами (индекс массы тела, уровень общего холестерина крови) в мультивариантной модели.

Атеросклероз сонных артерий ассоциировался с увеличением частоты ГР в 1,6 раза независимо от пола, возраста и курения ($p = 0,013$). ИБС, каротидный атеросклероз и объединенная категория ССЗ сопровождались увеличением частоты катаракты, и эти связи объяснялись вкладом возраста и курения.

Следует отметить, что в изученной стареющей выборке обнаружена существенная частота признаков ГР среди нормотоников (более 40 %) и при субклиническом атеросклерозе, что частично связано с вкладом неоптимального «высокого нормального» АД, а также предполагает влияние маскированной АГ и повышения артериальной жесткости, сопровождающихся поражением сетчатки на доклинической стадии.

СД 2 ожидаемо ассоциировался с ДР при умеренной ее частоте в популяционной группе СД 2 (9,3 % против 0,4 %; $p < 0,001$) и также ассоциировался с независимым увеличением частоты глаукомы в 2 раза ($p = 0,003$). Увеличение частоты катаракты и ГР при СД 2 нивелировалось в мультивариантных моделях и преимущественно объяснялось метаболическими факторами (ИМТ, ОХС, САД).

Среди мужчин и женщин 55–84 лет не было выявлено ассоциаций кардиометаболических заболеваний с комплексом других офтальмологических заболеваний (аметропии, птеригиум, пингвекула, дистрофии, новообразования, воспалительные заболевания).

Проанализированы поло-возрастные особенности калибromетрии сосудов сетчатки в стареющей популяционной выборке. В диапазоне 55–84 лет увеличение возраста сопровождалось уменьшением калибров артериол и венул сетчатки у мужчин и женщин ($p < 0,001$). Отношение диаметров артериол и венул AVR у мужчин было ниже, чем у женщин ($p < 0,001$).

Выявлены ассоциации между калибрами сосудов сетчатки и кардиометаболическими заболеваниями. АГ сопровождалась уменьшением

CRAE, CRVE и AVR; связи АГ с CRAE и AVR не зависели от других факторов. В мультивариантном анализе параметры CRAE и CRVE были обратно связаны с наличием СД 2. Атеросклероз сонных артерий сопровождался увеличением CRVE; эта связь преимущественно объяснялась вкладом возраста и метаболических факторов. Ассоциаций каротидного атеросклероза с CRAE и AVR не выявлено. В мультивариантном анализе обнаружены слабые положительные связи CRAE и AVR с наличием ИБС и ССЗ.

В целом, идентифицированные в работе частота и варианты коморбидности ССЗ и офтальмологических заболеваний, а также ассоциированные изменения микрососудистого русла сетчатки, имеют существенное значение для ранней диагностики поражений глаза как органа-мишени и профилактики осложнений распространенных кардиометаболических заболеваний в стареющей популяции.

ВЫВОДЫ

1. В новосибирской популяционной выборке мужчин и женщин 55–84 лет распространенность артериальной гипертензии составила 78,9 %, ИБС – 12,7 %, сахарного диабета 2 типа – 20,6 %, объединенной группы ССЗ – 17,3 %, атеросклероза сонных артерий – 72,9 %; при этом, частота ИБС и каротидного атеросклероза была выше среди мужчин ($p = 0,006$ и $0,052$), а частота артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа была схожей у мужчин и женщин.

2. В популяционной выборке 55–84 лет артериальная гипертензия сопровождалась гипертензивной ретинопатией в 81 % случаев против 45 % у лиц без АГ с индексом шансов 2,3 и эта связь не зависела от других факторов ($p < 0,001$). Увеличение частоты ВМД, катаракты и ДР при артериальной гипертензии преимущественно объяснялось вкладом возраста.

3. В обследованной выборке атеросклероз сонных артерий ассоциировался с увеличением частоты гипертензивной ретинопатии в 1,6 раз независимо от возраста, пола и курения ($p = 0,013$). ИБС, каротидный атеросклероз и объединенная категория ССЗ сопровождалась увеличением частоты катаракты, и эта связь объяснялась вкладом возраста и курения.

4. В обследованной выборке сахарный диабет 2 типа сопровождался диабетической ретинопатией в 9,3 % случаев против 0,4 % у лиц без сахарного диабета и эта связь не зависела от других факторов ($p < 0,001$); сахарный диабет 2 типа также ассоциировался с независимым увеличением частоты глаукомы в 2 раза ($p = 0,003$).

5. Среди мужчин и женщин 55–84 лет не выявлено ассоциаций кардиометаболических заболеваний с комплексом других офтальмологических заболеваний (аметропии, птеригиум, пингвекула, дистрофии, новообразования, воспалительные заболевания).

6. В диапазоне 55–84 лет увеличение возраста сопровождалось уменьшением калибров артериол и венул сетчатки ($p < 0,001$) у мужчин и женщин, а артерио-венозное соотношение было обратно связано с мужским

полом.

7. Наличие артериальной гипертензии обратно ассоциировалось с калиброметрическими параметрами сосудов сетчатки CRAE, CRVE и AVR (независимо от других факторов для CRAE и AVR; $p < 0,001$). Атеросклероз сонных артерий сопровождался увеличением CRVE ($p < 0,002$) преимущественно за счет вклада возраста и метаболических факторов. В условиях мультивариантной стандартизации наличие сахарного диабета 2 типа обратно ассоциировалось с CRAE и CRVE ($p = 0.026$); ИБС и ССЗ имели слабые положительные связи с CRAE и AVR.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выявленные в работе варианты коморбидности ССЗ и офтальмологических заболеваний рекомендуется учитывать для оптимизации диагностики поражений глаза как органа-мишени у пациентов с кардиометаболическими заболеваниями и у лиц пожилого возраста: рекомендуется при артериальной гипертензии помимо диагностики ГР оценить коморбидность с ВМД, катарактой и ДР; при ИБС и атеросклерозе периферических артерий – признаки ГР и катаракты; при сахарном диабете 2 типа помимо диагностики ДР– исключить глаукому.

2. Учитывая нередкость признаков гипертензивной ретинопатии у пожилых лиц при офисной нормотензии или субклиническом атеросклерозе, рекомендуется у всех пожилых лиц оценивать признаки ГР, и при их выявлении исключать маскированную АГ, проводить оптимизацию АД, веса и коррекцию факторов риска повышения артериальной жесткости.

3. На основании информативности полуавтоматической калибromетрии в выявлении изменений микроциркуляции сетчатки рекомендуется использовать калибromетрический анализ сосудов сетчатки при ведении коморбидной патологии в пожилом возрасте.

4. Для профилактики поражений глаза при кардиометаболических заболеваниях рекомендуется направленная коррекция модифицируемых факторов риска ССЗ: отказ от курения (приоритен для лиц с атеросклероз-связанными заболеваниями) и снижение метаболических факторов (приоритетно для лиц с сахарным диабетом 2 типа и АГ).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	–артериальная гипертензия
ВМД	– возрастная макулярная дистрофия
ГП	– глюкоза плазмы крови
ГР	– гипертоническая ретинопатия
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ДР	– диабетическая ретинопатия
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИМТ	– индекс массы тела
КАН	– кардиальная автономная нейропатия
МИ	– мозговой инсульт
ОД	– оптический диск
ОИМ	– Острый инфаркт миокарда
ОКС	– острый коронарный синдром
ОТ/ОБ	– объем талии к объему бедра
ОХС	– общий холестерин сыворотки
САД	– систолическое артериальное давление
СД	– сахарный диабет
СД 1	– сахарный диабет 1-го типа
СД 2	– сахарный диабет 2-го типа;
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	– триглицериды
ХСЛВП	– холестерин липопротеидов высокой плотности
ХСЛНП	– холестерин липопротеидов низкой плотности
ЧСС	– частота сердечных сокращений
AREDS	– The Age-Related Eye Disease Study
AVR	(arteriovenous ratio) – артериовенозное соотношение;
BMES	– Blue Mountains Eye Study;
CRAE	– central retinal arteriolar equivalent (arteriolar caliber) калибр

артериол;

CRVE	–central retinal venular equivalent (venular caliber) калибр венул.;
FNDS	– Finnish Diabetic Nephropathy (FinnDiane) Study;
FPG	– fasting plasma glucose
MESA	– The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis
SMES	– Singapore Malay Eye Study

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абалмасова, А. О. Статистическое исследование средней продолжительности жизни населения в России / А. О. Абалмасова // Журнал «У». Экономика. Управление. Финансы. – 2020. – №. 2. – С. 51–56.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, вып. 9-й / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, А. Ю. Майоров [и др.] ; под ред. И. И. Дедова // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22. – №. 1S1. – С. 1–144.
3. Бикбов, М. М. Программа для диагностики заболеваний глазного дна / М. М. Бикбов, Р. Р. Файзрахманов // Катарактальная и рефракционная хирургия. – 2012. – Т. 12. – №. 2. – С. 63–65.
4. Дедов, И. И. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, Г. Р. Галстян // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19. – №. 2. – С. 104–112.
5. Егоров, Е. А. Исследование уровня внутриглазного давления тонометром i-sage в сравнении с тонометром Гольдмана с учетом центральной толщины роговицы (ЦТР) / Е. А. Егоров, И. А. Романенко // IX съезд офтальмологов России (Москва, 16–18 июня 2010 г.) : тез. докл. – Москва, 2010. – Т. 1. – С. 167.
6. Жданов, В. С. Эпидемиологические морфологические исследования атеросклероза / В. С. Жданов, И. П. Дробкова, И. Е. Галахов / Кардиологический вестник. – 2015. – Т. 10. – №. 1. – С. 52–57.
7. Изучение особенностей распределения уровней артериального давления и распространенности артериальной гипертензии среди взрослого населения Томска / И. А. Трубачева, О. А. Перминова, С. В. Шатров [и др.] // Кардиология. – 2003. – Т. 43. – №. 11. – С. 27–31.

8. Какие факторы влияют на контроль артериальной гипертензии в России / С. А. Шальнова, А. О. Конради, Ю. А. Баланова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17. – №. 4. – С. 53–60.
9. Киселева, Т. Н. Нарушение ретинальной циркуляции при артериальной гипертензии / Т. Н. Киселева, М. В. Ежов, Н. А. Аджемян // Фарматека. – 2014. – Т. 20. – №. 293. – С. 14–19.
10. Киселева, Т. Н. Нарушение ретинальной циркуляции при артериальной гипертензии / Т. Н. Киселева, М. Б.Ежов, Н. А. Аджемян // Фарматека. – 2014. – №.20. – С. 14–18.
11. Офтальмология : национальное руководство / под ред. С.Э. Аветисова, Е.А. Егорова, Л.К. Мошетовой [и др.]. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 944 с.
12. Охременко, И. В. Детерминанты влияния старения населения Европы, США и Японии на равенство в обществе и фискальную устойчивость / И. В. Охременко, Н. Р. Хантимирова. – Текст : электронный // Гуманитарные, социально-экономические и общественные науки. – 2019. – №. 7. – URL : <https://online-science.ru/userfiles/file/gqj46qdnxgidwgvoocmmmm3iulgss4im.pdf> (дата обращения: 21.06.2021).
13. Патологические изменения сетчатки глаза при сердечно-сосудистых заболеваниях и сахарном диабете / А. О. Диреев, И. В. Мунц, О. Н. Кулешова [и др.] // Атеросклероз. – 2020. – Т. 16. – №. 2. – С. 49–62.
14. Петров, Е. В. Негативные последствия старения населения / Е. В. Петров // Научный поиск курсантов. – 2019. – С. 75–76.
15. Распространенность артериальной гипертензии в Красноярском крае по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ / Ю. И. Гринштейн, М. М. Петрова, В. В. Шабалин [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2016. – Т. 22. – №. 6. – 551–559.
16. Семенова, Н. С. Возможности калибromетрии сосудов сетчатки у больных артериальной гипертензией / Н. С. Семенова, В. С. Акопян, И. В. Филоненко // Офтальмология. – 2012. – Т. 9. – № 1. – С. 58–62.

17. Соболева, О. Г. Реализация мер социальной поддержки населения в РФ / О. Г. Соболева, Б. В. Заливанский // Студенческий. – 2019. – № 39-4(83). – С. 37–39.
18. Суринов, Д. В. Распространенность артериальной гипертонии в России и странах СНГ. обзор литературы / Д. В. Суринов // Научный медицинский вестник Югры. – 2019. – Т. 19. – №. 1. – С. 8–15.
19. Файзрахманов, Р. Р. Программное обеспечение в диагностике патологии сетчатки / Р. Р. Файзрахманов, И. И. Арслангареева, Р. М. Зайнуллин // Точка зрения. Восток–Запад. – 2016. – Т. 117. – №. 5. – С. 112–115.
20. Фролова, В. Д. Использование номограмм в медицинской науке и практике / В. Д. Фролова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2016. – Т. 6. – №. 5. – С. 683–685.
21. Чазова, И. Е. Итоги реализации Федеральной целевой программы по профилактике и лечению артериальной гипертензии в России в 2002—2012 гг. / И. Е. Чазова, Е. В. Ощепкова // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2013. – Т. 68. – №. 2. – С. 4–11.
22. Эпидемиологические методы выявления основных хронических неинфекционных заболеваний и факторов риска при массовых обследованиях населения / А. М. Калинина, С. А. Шальнова, М. Г. Гамбарян [и др.] ; под ред. С. А. Бойцова. – Москва, 2015. – 96 с.
23. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? / М. В. Шестакова, О. К. Викулова, А. В. Железнякова [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91. – №. 10. – С. 4–13.
24. 2013 ESH/ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension: ESH-ESC the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)/ G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // Blood pressure. – 2014. – Vol. 23. – Issue 1.– P. 3–16.

25. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension //B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] / Kardiologia Polska. – 2019. – Vol. 77. – N 2. – P. 71–159.
26. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // European heart journal. – 2018. – Vol. 39. – Issue 33. – P. 3021–3104.
27. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD /F. Cosentino, P. J. Grant, V. Aboyans [et al.] / /European heart journal. – 2020. – Vol. 41. – Issue 2. – P. 255–323.
28. A new method to measure peripheral retinal vascular caliber over an extended area / C. Y.-L. Cheung, W. Hsu, M. Li. Lee, J. J. Wang // Microcirculation. – 2010. – Vol. 17. – Issue 7. – P. 495–503.
29. Abnormalities of retinal microvascular structure and risk of mortality from ischemic heart disease and stroke / N. Witt, T. Y. Wong, A. D. Hughes [et al.] // Hypertension. – 2006. – Vol. 47. – Issue 5. – P. 975–981.
30. Age, blood pressure, and retinal vessel diameter: separate effects and interaction of blood pressure and age / S. Kaushik, A. Kifley, P. Mitchell, J.J. Wang // Investigative ophthalmology & visual science. – 2007. – Vol. 48. – Issue 6. – P. 557–561.
31. Age, gene/environment susceptibility–Reykjavik Study: multidisciplinary applied phenomics / T. B. Harris, L. J. Launer, G. Eiriksdottir [et al.] // American journal of epidemiology. – 2007. – Vol. 165. – Issue 9. – P. 1076–1087.
32. Age-related changes of the retinal microvasculature / N. V. Orlov, C. Coletta, F. van Asten [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0215916. – Text : electronic // PloS one. – 2019. – Vol. 14. – URL :<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31048908/> (date of access : 27.06.2021).

33. Ahn, S. J. Retinal and choroidal changes with severe hypertension and their association with visual outcome / S. J. Ahn, S. J. Woo, K. H. Park // *Investigative ophthalmology & visual science*. – 2014. – Vol. 55. – Issue 12. – P. 7775–7785.
34. Ambresin, A. Hypertension and the eye / A. Ambresin, F. X. Borruat // *Revue medicale suisse*. – 2015. – Vol. 11. – N 499. – P. 2368–2372.
35. Are retinal arteriolar abnormalities related to atherosclerosis? The atherosclerosis risk in communities study / R. Klein, A. R. Sharrett, B. E. Klein [et al.] // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2000. – Vol. 20. – Issue 6. – P. 1644–1650.
36. Are retinal arteriolar or venular diameters associated with markers for cardiovascular disorders? The Rotterdam Study / M. K. Ikram, F. J. de Jong, J. R. Vingerling [et al.] // *Investigative ophthalmology & visual science*. – 2004. – Vol. 45. – Issue 7. – P. 2129–2134.
37. Are retinal microvascular caliber changes associated with severity of coronary artery disease in symptomatic cardiac patients? / A. J. Kreis, T. T. Nguyen, J. J. Wang [et al.] // *Microcirculation*. – 2009. – Vol. 16. – Issue 2. – P. 177–181.
38. Arteriole tortuosity associated with diabetic retinopathy and cholesterol / D. L. Weiler, C. B. Engelke, A. L. O. Moore, W. W. Harrison // *Optometry and Vision Science*. – 2015. – Vol. 92. – Issue 3. – P. 384–391.
39. Association between caliber of retinal vessels and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis / S. Guo, S. Yin, G. Tse [et al.]. – DOI 10.1007/s11883-020-0834-2. – Text : electronic // *Curr Atheroscler Rep*. – 2020. – Vol. 22. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32440852/> (date of access : 27.06.2021).
40. Association between diabetic eye disease and other complications of diabetes: implications for care. A systematic review / I. Pearce, R. Simó, M. Lövestam-Adrian [et al.] // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. – 2019. – Vol. 21. – Issue 3. – P. 467–478.
41. Association between the retinal vascular network with Singapore" I" Vessel Assessment (SIVA) software, cardiovascular history and risk factors in the elderly: The

Montrachet study, population-based study / L. Arnould, C. Binquet, C. Guenancia [et al.] – DOI 10.1371/journal.pone.0194694. – Text : electronic // PLoS One. – 2018. – Vol. 13. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29614075/#affiliation-3> (date of access : 27.06.2021).

42. Association of diabetes with age-related macular degeneration in the EUREYE study / F. Topouzis, E. Anastasopoulos, C. Augood [et al.] // British journal of ophthalmology. – 2009. – Vol. 93. – Issue 8. – P. 1037–1041.

43. Association of dilated retinal arteriolar caliber with early age-related macular degeneration: the handan eye study/ K. Yang, S. Y. Zhan, Y. B. Liang [et al.] // Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. – 2012. – Vol. 250. – Issue 5. – P. 741–749.

44. Association of MR-proadrenomedullin with cardiovascular risk factors and subclinical cardiovascular disease / J. T. Neumann, S. Tzikas, A. Funke-Kaiser [et al.] // Atherosclerosis. – 2013. – Vol. 228. – Issue 2. – P. 451–459.

45. Associations between retinal microvascular changes and dementia, cognitive functioning, and brain imaging abnormalities: a systematic review / M.-S. He, F.-L. Chang, H.-Z. Lin [et al.] // Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. – 2013. – Vol. 33. – Issue 7. – P. 983–995.

46. Baral, R. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 28,872 patients / R. Baral, M. White, V. S. Vassiliou // Current atherosclerosis reports. – 2020. – Vol. 22. – Issue 10. – P. 1–9.

47. Bek, T. Diameter changes of retinal vessels in diabetic retinopathy / T. Bek // Current diabetes reports. – 2017. – Vol. 17. – Issue 10. – P. 1–7.

48. Biousse, V. Management of acute retinal ischemia: follow the guidelines! / V. Biousse, F. Nahab, N. J. Newman // Ophthalmology. – 2018. – Vol. 125. – Issue 10. – P. 1597–1607.

49. Blood pressure is associated with retinal vessel signs in preadolescent children / B. Gopinath, L. A. Baur, J. J. Wang [et al.] // Journal of hypertension. – 2010. – Vol. 28. – Issue 7. – P. 1406–1412.

50. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis /D. Ettehad, C. A. Emdin, A. Kiran [et al.] // The Lancet. – 2016. – Vol. 387. – Issue 10022. – P. 957–967.

51. Cardiovascular risk factors and retinal microvascular signs in an adult Japanese population: the Funagata Study / R. Kawasaki, J. J. Wang, E. Rochtchina [et al.] // Ophthalmology. – 2006. – Vol. 113. – Issue 8. – P. 1378–1384.

52. Cardiovascular risk factors in central retinal artery occlusion: results of a prospective and standardized medical examination / J. Callizo, N. Feltgen, S. Pantenburg [et al.] // Ophthalmology. – 2015. – Vol. 122. – Issue 9. – P. 1881–1888.

53. Carotid artery plaque and cortical cataract in Beaver Dam, WI / K. J. Cruickshanks, B. E. K. Klein, D. M. Nondahl, C. R. Schubert // Investigative Ophthalmology & Visual Science. – 2002. – Vol. 43. – Issue 13. – P. 938.

54. Carotid atherosclerosis, cerebrospinal fluid pressure, and retinal vessel diameters: the asymptomatic polyvascular abnormalities in community study / J. Y. Yang, X. Yang, Y. Li [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0166993. – Text : electronic // PloS one. – 2016. – Vol. 11. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27907041/> (date of access : 27.06.2021).

55. Case, A. Mortality and morbidity in the 21st century / A. Case, A. Deaton // Brookings papers on economic activity. – 2017. – Vol. 2017. – P.397–476.

56. Casson, R. J. Hypoglycaemia exacerbates ischaemic retinal injury in rats / R. J. Casson, J. P. M. Wood, N. N. Osborne // British journal of ophthalmology. – 2004. – Vol. 88. – Issue 10. – P. 816–820.

57. Cataracts and Subclinical Carotid Atherosclerosis in Older Adults—A Cross-Sectional Study of the HEIJO-KYO Cohort /T. Yoshikawa, K. Obayashi, K. Miyata [et al.] // Circulation Journal. – 2019. – Vol. 83. – Issue 10. – P. 2044–2048.

58. Central arterial stiffness and retinal vessel calibers: the atherosclerosis risk in communities study–neurocognitive study / M. L. Meyer, B. E. Klein, R. Klein [et al.] // Journal of hypertension. – 2020. – Vol. 38. – Issue 2.– P. 266–273.

59. Changes in retinal vessel diameter and incidence and progression of diabetic retinopathy / R. Klein, C. E. Myers, K. E. Lee [et al.] // Archives of Ophthalmology. – 2012. – Vol. 130. – N 6. – P. 749–755.
60. Classification of retinal vessels using a collaborative agent-based architecture / P. Chamoso, S. Rodríguez, F. de la Prieta, J. Bajo // Ai Communications. – 2018. – Vol. 31. – Issue 5. – P. 427–444.
61. Comparison of common retinal vessel caliber measurement software and a conversion algorithm / W. Yip, Y. C. Tham, W. Hsu [et al.] // Translational vision science & technology. – 2016. – Vol. 5. – Issue 5. – P. 11.
62. Comparison of two free retinal vascular measurement software packages: IVAN and VAMPIRE / E. Downie, J. Tokarev, A. Divani; D. D. Koozekanani // Investigative Ophthalmology & Visual Science. – 2015. – Vol. 56. – Issue 7. – P. 3320–3320.
63. Complete blood count and retinal vessel calibers / G. Liew, J. J. Wang, E. Rochtchina [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0102230. – Text : electronic // PLoS One. – 2014. – Vol. 9. – Issue 7. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25036459/> (date of access : 27.06.2021).
64. Computer aided diagnosis system for retinal analysis: Automatic assessment of the vascular tortuosity /L. Sánchez, N. Barreira, M. G. Penedo, G. Coll de Tuero // Stud Health Technol Inform. – 2014. – Vol. 207. – P.55–64.
65. Computer-assisted measurement of retinal vessel diameters in the Beaver Dam Eye Study: methodology, correlation between eyes, and effect of refractive errors/ T. Y. Wong, M. D Knudtson, R. Klein [et al.] // Ophthalmology. – 2004. – Vol. 111. – Issue 6. – P. 1183–1190.
66. Co-occurrence of acute retinal artery occlusion and acute ischemic stroke: diffusion-weighted magnetic resonance imaging study / J. Lee, S. W. Kim, S. C. Lee [et al.] // American journal of ophthalmology. – 2014. – Vol. 157. – Issue 6. – P. 1231–1238.
67. Correlation between retinal vessel calibre and neurodegeneration in patients with type 2 diabetes mellitus in the European Consortium for the Early

Treatment of Diabetic Retinopathy (EUROCONDOR) / U. Frydkjaer-Olsen, R. S Hansen, R. Simó [et al.] // *Ophthalmic research*. – 2016. – Vol. 56. – N. 1. – P. 10–16.

68. Correlation of retinal neurodegeneration with measures of peripheral autonomic neuropathy in type 1 diabetes /B. Pemp, S. Palkovits, K. Howorka[et al.]. – DOI 10.1111/aos.13733. – Text : electronic// *Acta ophthalmologica*. – 2018. – Vol. 96. – Issue 7. – P. e804–e810. – URL :<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29504257/> (date of access : 27.06.2021).

69. Crosby-Nwaobi, R. Retinal vascular calibre, geometry and progression of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus /R. Crosby-Nwaobi, L. Z. Heng, S. Sivaprasad // *Ophthalmologica*. – 2012. – Vol. 228. – Issue 2. – P. 84–92.

70. Cuspidi, C. Updated classification of hypertensive retinopathy: which role for cardiovascular risk stratification? / C. Cuspidi, C. Sala, G. Grassi // *Journal of hypertension*. – 2015. – Vol. 13. – Issue 11. – P. 2204–2206.

71. Demographic, systemic, and ocular factors associated with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy / D. M. Cestari, E. D. Gaier, P. Bouzika [et al.] // *Ophthalmology*. – 2016. – Vol. 123. – Issue 12. – P. 2446–2455.

72. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: rationale and design of the HAPIEE study /A. Peasey, M. Bobak, Ruzena Kubinova [et al.]. – DOI 10.1186/1471-2458-6-255. – Text : electronic // *BMC public health*. – 2006. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17049075/> (date of access : 27.06.2021).

73. Determinants of retinal venular diameter: the Beaver Dam Eye Study /C. E. Myers, R. Klein, M. D. Knudtson [et al.] // *Ophthalmology*. – 2012. – Vol. 119. – Issue 12.– P. 2563–2571.

74. Diabetic polyneuropathy and the risk of developing diabetic retinopathy: a nationwide, population-based study / I-C. Lin, Y.-H. Wang, C.-L. Lin [et al.] // *Acta ophthalmologica*. – 2015. – Vol. 93. – Issue 8.– P. 713–718.

75. Diabetic retinopathy / T. Y. Wong, C. M. G. Cheung, M. Larsen [et al.] DOI 10.1038/nrdp.2016.12. – Text : electronic // Nature reviews disease primers. – 2016. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27159554/> (date of access : 27.06.2021).

76. Diabetic retinopathy is strongly predictive of cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetes / C.-C. Huang, J.-J. Lee, T.-K. Lin [et al.]. – DOI 10.1155/2016/6090749. – Text : electronic // Journal of diabetes research. – 2016. – Vol. 2016. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26955641/> (date of access : 27.06.2021).

77. Diabetic retinopathy: a position statement by the American Diabetes Association / S. D. Solomon, E. Chew, E. J. Duh [et al.] // Diabetes care. – 2017. – Vol. 40. – Issue 3. – P. 412–418.

78. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease / D. A. Antonetti, A. J. Barber, S. K. Bronson [et al.] // Diabetes. – 2006. – Vol. 55. – Issue 9. – P. 2401–2411.

79. Dietary fiber, lung function, and chronic obstructive pulmonary disease in the atherosclerosis risk in communities study / H. Kan, J. Stevens, G. Heiss [et al.] // American journal of epidemiology. – 2008. – Vol. 167. – Issue 5. – P. 570–578.

80. Different risk factor profiles for ischemic and hemorrhagic stroke in type 1 diabetes mellitus / S. Hägg, L. M. Thorn, C. M. Forsblom [et al.] // Stroke. – 2014. – Vol. 45. – Issue 9. – P. 2558–2562.

81. Does refractive error influence the association of blood pressure and retinal vessel diameters? The Blue Mountains Eye Study / T. Y. Wong, J. J. Wang, E. Rochtchina // American journal of ophthalmology. – 2004. – Vol. 137. – Issue 6. – P. 1050–1055.

82. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial // Arch Ophthalmol. – 1998. – Vol. 116. – Issue 7. – P. 874–886.

83. Effect of blood pressure on the retinal vasculature in a multi-ethnic Asian population / V. S. E. Jeganathan, C. Sabanayagam, E. S. Tai [et al.] // Hypertension Research. – 2009. – Vol. 32. – Issue 11. – P. 975–982.

84. Effect of insulin therapy on progression of retinopathy in noninsulin-dependent diabetes mellitus / T. K. Roysarkar, A. Gupta, R. J. Dash, M. R. Dogra // American journal of ophthalmology. – 1993. – Vol. 115. – Issue 5. – P. 569–574.
85. Elwood, K. F. Ocular ischemic syndrome with congenital absence of internal carotid artery / K. F. Elwood, J. L. Taboada, R. W. Wong // Journal of VitreoRetinal Diseases. – 2020. – Vol. 4. – Issue 1. – P. 79–83.
86. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / L. Rydén, P. J. Grant, S. D. Anker [et al.] // European heart journal. – 2013. – Vol. 34. – Issue 39. – P. 3035–3087.
87. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2019 / A. Timmis, N. Townsend, C. Gale [et al.] // European heart journal. – 2020. – Vol. 41. – Issue 1. – P. 12–85.
88. Factors associated with retinal vessel diameters in an elderly population: the Thessaloniki eye study / N. Dervenis, A. L. Coleman, A. Harris [et al.] // Investigative ophthalmology & visual science. – 2019. – Vol. 60. – Issue 6. – P. 2208–2217.
89. Fasting plasma glucose variability levels and risk of adverse outcomes among patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis / Q. Zhao, F. Zhou, Y. Zhang [et al.] // Diabetes research and clinical practice. – 2019. – Vol. 48. – P. 23–31.
90. Fractal analysis of retinal microvasculature and coronary heart disease mortality / G. Liew, P. Mitchell, E. Rochtchina [et al.] // European heart journal. – 2011. – Vol. 32. – Issue 4. – P. 422–429.
91. Fractal dimension of the retinal vasculature and risk of stroke: a nested case-control study / R. Kawasaki, M. Z. C. Azemin, D. K. Kumar [et al.] // Neurology. – 2011. – Vol. 76. – Issue 20. – P. 1766–1767.

92. Frank, R. N. Diabetic retinopathy / R. N. Frank // N Engl J Med. – 2004. – Vol. 350. – P. 48–58.
93. From the eye into the foot? / J. Hafner, B. Zierfuss, G.-H. Schernthaner, U. Schmidt-Erfurth. – DOI 10.1016/j.atherosclerosis. – Text : electronic //Atherosclerosis. – 2020. – Vol. 294. – P. 41–43. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31932032/#affiliation-1> (date of access : 27.06.2021).
94. Giambene B. et al. Evaluation of traditional and emerging cardiovascular risk factors in patients with non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: a case-control study / B. Giambene, A. Sodi, F. Sofi [et al.] // Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. – 2009. – Vol. 247. – Issue 5. – P. 693–697.
95. Glaucoma and Diabetes: A Sweet Connection / C. Singh, D. Jusufbegovic, J. Lind, P. Pattabiraman. – DOI 10.18060/24766. – Text : electronic // Proceedings of IMPRS. – 2020. – Vol. 3. – N 1. – URL :<http://journals.iupui.edu/index.php/IMPRS/article/view/24766>. (date of access : 27.06.2021).
96. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy J. W. Y. Yau, S. L. Rogers, R. Kawasaki [et al.] // Diabetes care. – 2012. – Vol. 35. – Issue 3. – P. 556–564.
97. Global status report on noncommunicable diseases 2014 / World Health Organization. – Geneva : World Health Organization, 2014. – URL :<https://apps.who.int/iris/handle/10665/148114?show=full> (date of access : 27.06.2021). – Text : electronic.
98. Hayreh, S. S. Acute retinal arterial occlusive disorders / S. S. Hayreh // Progress in retinal and eye research. – 2011. – Vol.30. – Issue 5. – P. 359–394.
99. Hayreh, S. S. Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: role of systemic corticosteroid therapy / S. S. Hayreh, M. B. Zimmerman // Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology. – 2008. – Vol. 246. – Issue 7. – P. 1029–1046.

100. Hypertension genes and retinal vascular calibre: the Cardiovascular Health Study /C. Sun, J. J. Wang, F. M. Islam [et al.] // Journal of human hypertension. – 2009. – Vol. 23. – N 1.– P. 578–584.

101. Hypertensive retinopathy-prevalence, risk factors and comorbidities /V. R. R. M. Rao¹, R. Natarajaboopathy, K. M. S. Kumar, V. M. R. J. Grace // Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences. – 2016. – Vol. 5. – Issue 93.– P. 6872–6875.

102. IDF diabetes atlas / International diabetes federation. – Brussels: International Diabetes Federation, 2015. – 140 p.

103. Impact of HbA1c, followed from onset of type 1 diabetes, on the development of severe retinopathy and nephropathy: the VISS Study (Vascular Diabetic Complications in Southeast Sweden) / M. Nordwall, M. Abrahamsson, M. Dhir [et al.] // Diabetes care. – 2015. – Vol. 38. – Issue 2.– P. 308–315.

104. Improvement of mild retinopathy in type 2 diabetic patients correlates with narrowing of retinal arterioles. A prospective observational study /L. Pedersen, P. Jeppesen, S. T. Knudsen [et al.] // Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. – 2014. – Vol. 252. – Issue 10. – P. 1561–1567.

105. Incidence and progression of diabetic retinopathy: a systematic review /C. Sabanayagam, R. Banu, M. L. Chee [et al.] // The lancet Diabetes & endocrinology. – 2019. – Vol. 7. – N 2. – P. 140–149.

106. Incidence of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: increased risk among diabetic patients / M. S. Lee, D. Grossman, A. C. Arnold, F. A. Sloan // Ophthalmology. – 2011. – Vol. 18. – Issue 5. – P. 959–963.

107. Influence of refractive error and axial length on retinal vessel geometric characteristics / L. S. Lim, C. Y.-l. Cheung, X. Lin [et al.] // Investigative ophthalmology & visual science. – 2011. – Vol. 52. – Issue 2.– P. 669–678. 106

108. Katz, D. M. Is there treatment for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy / D. M. Katz, J. D. Trobe // Current opinion in ophthalmology. – 2015. – Vol. 26. – Issue 6. – P. 458–463.

109. Keith, N. M. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis / N. M. Keith, H. P. Wagener, N. W. Barker // *The American Journal of The Medical Sciences*. – 1939. – Vol. 197. – P. 332–343.

110. Konstantinidis, L. Hypertension and the eye / L. Konstantinidis, Y. Guex-Crosier // *Current opinion in ophthalmology*. – 2016. – Vol. 27. – Issue 6. – P. 514–521.

111. Lens opacity and refractive influences on the measurement of retinal vascular fractal dimension / H. Li., P. Mitchell, G. Liew, E. Rochtchina [et al.]. – DOI 10.1111/j.1755-3768.2010.01975.x. – Text : electronic // *Acta ophthalmologica*. – 2010. – Vol. 88. – Issue 6. – P. e234-e240. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20662797/> (date of access : 27.06.2021).

112. Lupascu, C. A. FABC: retinal vessel segmentation using AdaBoost / C. A. Lupascu, D. Tegolo, E. Trucco // *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*. – 2010. – Vol. 14. – Issue 5. – P. 1267–1274.

113. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004–2006–2011) / P. J. Touboul, M. G. Hennerici, S. Meairs [et al.] // *Cerebrovascular diseases*. – 2012. – Vol. 34. – Issue 4. – P. 290–296.

114. Mediterranean diet score and total and cardiovascular mortality in Eastern Europe: the HAPIEE study / D. Stefler, S. Malyutina, R. Kubinova [et al.] // *European journal of nutrition*. – 2017. – Vol. 56. – Issue 1. – P. 421–429.

115. Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study / L. D. Hubbard, R. J. Brothers, W. N. King [et al.] // *Ophthalmology*. – 1999. – Vol. 106. – Issue 12. – P. 2269–2280.

116. Microvascular disease and risk of cardiovascular events among individuals with type 2 diabetes: a population-level cohort study / J. R. W. Brownrigg, C. O. Hughes, D. Burleigh [et al.] // *The lancet Diabetes & endocrinology*. – 2016. – Vol. 4. – N 7. – P. 588–597.

117. Microvascular network alterations in the retina of patients with Alzheimer's disease / C. Y.-L. Cheung, Y. T. Ong, M. K. Ikram [et al.] // *Alzheimer's & Dementia*. – 2014. – Vol. 10. – Issue 2. – P. 135–142.

118. Microvascular retinal changes in patients presenting with acute coronary syndromes / S. Kraleov, E. Zimmerer, P. Buchholz [et al.] // Microvascular research. – 2010. – Vol. 79. – Issue 2. – P. 150–153.

119. Novel Retinal Imaging in Assessment of Cardiovascular Risk Factors and Systemic Vascular Diseases / D. S. W. Ting, L. Peng, A. V. Varadarajan, T. Y. A. Liu // Diabetic Retinopathy and Cardiovascular Disease / S. Sabanayagam, T. Y. Wong. – Basel : Karger Publishers, 2019. – P. 106–118.

120. Perez-Rovira, A. Robust optic disc location via combination of weak detectors / A. Perez-Rovira, E. Trucco. – DOI 10.1109/IEMBS.2008.4649970. – Text : electronic // Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. – 2008. – URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19163473/> (date of access : 27.06.2021).

121. Petersen, L. The diameter response of retinal arterioles in diabetic maculopathy is reduced during hypoxia and is unaffected by the inhibition of cyclo-oxygenase and nitric oxide synthesis / L. Petersen, T. Bek // Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. – 2016. – Vol. 254. – Issue 12.– P. 2339–2346.

122. Physical activity, all-cause and cardiovascular mortality, and cardiovascular disease / W. E. Kraus, K. E. Powell, W. L. Haskell [et al.] // Medicine and science in sports and exercise. – 2019. – Vol. 51. – Issue 6. – P. 1270.

123. Prediction of cardiovascular risk factors from retinal fundus photographs via deep learning /R. Poplin, A. V. Varadarajan, K. Blumer [et al.] // Nature Biomedical Engineering. – 2018. – Vol. 2. – Issue 3.– P. 158–164.

124. Presence of diabetic microvascular complications does not incrementally increase risk of ischemic stroke in diabetic patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study / A. Y. Chou, C.-J. Liu, T.-F. Chao [et al.]. – DOI 10.1097/MD.0000000000003992. – Text : electronic // Medicine. – 2016. – Vol. 95. – Issue 27. – P.e3992. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27399075/> (date of access : 27.06.2021).

125. Prevalence and risk factors of neuropathy in newly diagnosed type 2 diabetes in primary care practices: a retrospective database analysis in Germany and UK / K. Kostev, A. Jockwig, A. Hallwachs, W. Rathmann // Primary Care Diabetes. – 2014. – Vol. 8. – Issue 3. – P. 250–255.

126. Primary eye examination / ed. J. S. Lee. – Berlin ; Heidelberg : Springer, 2019. – 561 p.

127. Quantification of topological changes in retinal vascular architecture in essential and malignant hypertension / I. D. Hughes, E. Martinez-Perez, A.-S. Jabbar [et al.] // Journal of hypertension. – 2006. – Vol. 24. – Issue 5. – P. 889–894. 74

128. Quantitative and qualitative retinal microvascular characteristics and blood pressure/ C. Y. Cheung, W. T. Tay, P. Mitchell [et al.] // Journal of hypertension. – 2011. – Vol. 29. – Issue 7. – P. –1380–1391.

129. Relationship between retinal arteriolar narrowing and myocardial perfusion: multi-ethnic study of atherosclerosis / L. Wang, T. Y. Wong, A. R. Sharrett [et al.] // Hypertension. – 2008. – Vol. 51. – Issue 1.– P. 119–126.

130. Relationship of blood pressure and other factors to serial retinal arteriolar diameter measurements over time: the beaver dam eye study / R. Klein, C. E. Myers, M. D. Knudtson [et al.] // Archives of ophthalmology. – 2012. – Vol. 130. – N 8. – P. 1019–1027.

131. Relationships between age, blood pressure, and retinal vessel diameters in an older population / H. Leung, J. J. Wang, E. Rochtchina [et al.] // Investigative ophthalmology & visual science. – 2003. – Vol. 44. – Issue 7. – P.2900–2904.

132. Retinal and ophthalmic artery occlusions preferred practice pattern /T. W. Olsen, J. S. Pulido, J. C. Folk [et al.] // Ophthalmology. – 2016. – Vol. 124. – Issue 2.– P.120–143.

133. Retinal arteriolar diameters and elevated blood pressure: the Atherosclerosis Risk in Communities Study / A. R. Sharrett, L. D. Hubbard, L. S. Cooper [et al.] // American journal of epidemiology. – 1999. – Vol. 150. – Issue 3.– P. 263–270.

134. Retinal arteriolar tortuosity and cardiovascular risk factors in a multi-ethnic population study of 10-year-old children; the child heart and health study in England (CHASE) / C. G. Owen, A. R. Rudnicka, C. M. Nightingale [et al.] // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2011. – Vol. 31. – Issue 8.– P. 1933–1938.

135. Retinal arteriolar tortuosity is associated with retinopathy and early kidney dysfunction in type 1 diabetes / M. B. Sasongko, T. Y. Wong, K. C. Donaghue [et al.] – DOI 10.1016/j.ajo.2011.06.005. – Text : electronic // *American journal of ophthalmology*. – 2012. – Vol.153. – Issue 1.– P. 176–183. e1. – URL :<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21907319/> (date of access : 27.06.2021).

136. Retinal microvascular abnormalities are associated with early carotid atherosclerotic lesions in hospitalized Chinese patients with type 2 diabetes mellitus / L.-X. Li, M.-F. Li, J.-X. Lu [et al.] // *Journal of Diabetes and its Complications*. – 2014. – Vol. 28. – Issue 3. – P. 378–385.

137. Retinal microvascular abnormalities predict progression of brain microvascular disease: an atherosclerosis risk in communities magnetic resonance imaging study / T. C. Hanff, A. R. Sharrett, T. H. Mosley [et al.] // *Stroke*. – 2014. – Vol. 45. – Issue 4. – P. 1012–1017.

138. Retinal microvasculature in acute lacunar stroke: a cross-sectional study / R. I. Lindley, J. J. Wang, M.-C. Wong [et al.] // *The Lancet Neurology*. – 2009. – Vol. 8. – N 7. – P. 628–634.

139. Retinal vascular caliber, blood pressure, and cardiovascular risk factors in an Asian population: the Singapore Malay Eye Study / C. Sun, G. Liew, J. J. Wang [et al.] // *Investigative ophthalmology & visual science*. – 2008. – Vol. 49. – Issue 5.– P. 1784–1790.

140. Retinal vascular caliber, cardiovascular risk factors, and inflammation: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) / T. Y. Wong, F. M. A. Islam, R. Klein [et al.] // *Investigative ophthalmology & visual science*. – 2006. – Vol. 47. – Issue 6. – P. 2341–2350.

141. Retinal vascular calibers and the risk of intracerebral hemorrhage and cerebral infarction: the Rotterdam study / R. G. Wieberdink, M. K. Ikram, P. J. Koudstaal [et al.] // *Stroke*. – 2010. – Vol. 41. – Issue 12. – P. 2757–2761.

142. Retinal vascular fractal dimension is associated with cognitive dysfunction / C. Y.-L. Cheung, S. Y. Ong, M. K. Ikram // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. – 2014. – Vol. 23. – Issue 1. – P. 43–50.

143. Retinal vascular signs and cerebrovascular diseases / Tyler H. Rim, A. W. J. Teo, H. H. S. Yang [et al.] // *Journal of Neuro-Ophthalmology*. – 2020. – Vol. 40. – Issue 1. – P. 44–59.

144. Retinal vascular tortuosity, blood pressure, and cardiovascular risk factors / C. Y.-L. Cheung, Y. Zheng, W. Hsu [et al.] // *Ophthalmology*. – 2011. – Vol. 118. – Issue 5. – P. 812–818.

145. Retinal vessel calibers in predicting long-term cardiovascular outcomes: the atherosclerosis risk in communities study / S. B. Seidemann, B. Claggett, P. E. Bravo [et al.] // *Circulation*. – 2016. – Vol. 134. – Issue 18. – P. 1328–1338.

146. Retinal vessel diameters and their associations with age and blood pressure / T. Y. Wong, R. Klein, B. E. K. Klein [et al.] // *Investigative ophthalmology & visual science*. – 2003. – Vol. 44. – Issue 11. – P. 4644–4650.

147. Retinal vessel metrics: normative data and their use in systemic hypertension: results from the Gutenberg Health Study / K. A. Ponto, D. J. Werner, L. Wiedemer [et al.] // *Journal of hypertension*. – 2017. – Vol. 35. – Issue 8. – P. 1635–1645.

148. Retinopathy predicts cardiovascular mortality in type 2 diabetic men and women / A. Juutilainen, S. Lehto, T. Rönnemaa [et al.] // *Diabetes care*. – 2007. – Vol. 30. – Issue 2. – P. 292–299.

149. Retinopathy predicts coronary heart disease mortality / G. Liew, T. Y. Wong, P. Mitchell [et al.] // *Heart*. – 2009. – Vol. 95. – Issue 5. – P. 391–394.

150. Retinopathy signs in people without diabetes: the multi-ethnic study of atherosclerosis / E. Ojaimi, T. T. Nguyen, R. Klein [et al.] // *Ophthalmology*. – 2011. – Vol. 118. – Issue 4. – P. 656–662.

151. Risk and risk periods for stroke and acute myocardial infarction in patients with central retinal artery occlusion /S. J. Park, N.-K. Choi, B. R.. Yang [et al.]. – DOI 10.1016/j.opthta.2015.07.018 10.1371/journal.pone.0215916. – Text : electronic // Ophthalmology. – 2015. – Vol. 122. – Issue 11.– P. 2336–2343. e2. – URL :<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26298716/> (date of access : 27.06.2021).

152. Risk factors of diabetic retinopathy and sight-threatening diabetic retinopathy: a cross-sectional study of 13 473 patients with type 2 diabetes mellitus in mainland China / Y. Liu, J. Yang, L. Tao [et al.] – DOI 10.1136/bmjopen-2017-016280. – Text : electronic // BMJ open. – 2017. – Vol. 7. – Issue 9. – URL :<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28864696/> (date of access : 27.06.2021).

153. SCREEN-DR: Collaborative platform for diabetic retinopathy / M. Pedrosa, J. M Silva, J. F. Silva [et al.] // International journal of medical informatics. – 2018. – Vol. 120. – P. 137–146.

154. Screening for retinal vessel caliber and its association with metabolic syndrome in Japanese adults / K. Saito, Y. Nagao, H. Yamashita, R. Kawasaki // Metabolic syndrome and related disorders. – 2011. – Vol. 9. – Issue 6.– P. 427–432.

155. Sharma, R. A. New concepts on acute ocular ischemia / R. A. Sharma, N. J. Newman, V. Biousse // Current opinion in neurology. – 2019. – Vol. 32. – Issue 1.– P. 19–24.

156. Significant changes of the choroid in patients with ocular ischemic syndrome and symptomatic carotid artery stenosis /H. M. Kang, J. H. Choi, H. J. Koh, S. C. Lee – DOI 10.1371/journal.pone.0224210. – Text : electronic // Plos one. – 2019. – Vol. 14. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31639146/> (date of access : 27.06.2021).

157. Simó, R. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: does it really matter? / R. Simó, A. W. Stitt, T. W. Gardner // Diabetologia. – 2018. – Vol. 61. – Issue 9.– P. 1902–1912.

158. Simó, R. Neurodegeneration in the diabetic eye: new insights and therapeutic perspectives / R. Simó, C. Hernández // Trends in Endocrinology & Metabolism. – 2014. – Vol. 25. – Issue 1.– P. 23–33.

159. Small vessel disease and intracoronary plaque composition: a single centre cross-sectional observational study / A. Wightman, P. Barlis, M. MacBain [et al.] // *Scientific reports*. – 2019. – Vol. 9. – Issue 1. – P. 1–7.

160. Software agents in retinal vessels classification / P. Chamoso,, S. Rodríguez, F. de la Prieta [et al.] // *Lecture Notes in Computer Science. European Conference on Multi-Agent Systems International Conference on Agreement*. – Cham : Springer, 2016. – P. 509–523.

161. Spence, J. D. Retinal vasculature: a window on the brain / J. D. Spence, J. A. Fraser // *Hypertension*. – 2013. – Vol. 62. – Issue 4.– P. 678–679.

162. Sun, R. A review of the carotid artery stenosis and ocular ischemic disease from the perspective of integrative medicine / R. Sun, D. Liu, Q. Zhou // *Integrative Ophthalmology* / ed. N. Wang. – Singapore :Springer, 2020. – P. 133–136.

163. The association between cardiac autonomic neuropathy with metabolic and other factors in subjects with type 1 and type 2 diabetes / C. Voulgari, M. Psallas, A. Kokkinos [et al.] // *Journal of Diabetes and its Complications*. – 2011. – Vol. 25. – Issue3. – P 159–167.

164. The association between diabetes and age-related macular degeneration among the elderly in Taiwan / M.-S. He, F.-L. Chang, H.-Z. Lin [et al.] // *Diabetes Care*. – 2018. – Vol. 41. – Issue 10. – P 2202–2211.

165. The association of retinal vessel calibres with heart failure and long-term alterations in cardiac structure and function: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study / A. Chandra, S. B. Seidelmann, B. L. Claggett [et al.] // *European journal of heart failure*. – 2019. – Vol. 21. – Issue 10. – P. 1207–1215.

166. The effect of glycaemic control and the introduction of insulin therapy on retinopathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus / M. Henricsson, A. Nilsson, L. Janzon, L. Groop // *Diabetic medicine*. – 1997. – Vol. 14. – Issue 2. – P. 123–131.

167. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus / Diabetes control and complications trial research group; D. M. Nathan, S. Genuth,

J. Lachin [et al.] // New England journal of medicine. – 1993. – Vol. 329. – N 14. – P. 977–986.

168. The relation of retinal vessel caliber to the incidence and progression of diabetic retinopathy: Xix: the wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy / R. Klein, B. E. K. Klein, S. E. Moss [et al.] // Archives of ophthalmology. – 2004. – Vol. 122. – N 1. – P. 76–83.

169. The relationship between components of metabolic syndrome and open-angle glaucoma / P. A. Newman-Casey, N. Talwar, B. Nan [et al.] // Ophthalmology. – 2011. – Vol. 118. – Issue 7. – P. 1318–1326.

170. The retinal vasculature as a fractal: methodology, reliability, and relationship to blood pressure / G. Liew, J. J. Wang, N. Cheung [et al.] // Ophthalmology. – 2008. – Vol. 115. – Issue 11. – P. 1951–1956.

171. The risk of acute coronary syndrome after retinal artery occlusion: a population-based cohort study / Y.-S. Chang, C.-C. Chu, S.-F. Weng [et al.] // British Journal of Ophthalmology. – 2015. – Vol. 99. – Issue 2. – P. – C. 227–231.

172. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38 / UK Prospective Diabetes Study Group // Bmj. – 1998. – Vol. 317. – Issue 7160. – P. 703–713.

173. Towards standardization of quantitative retinal vascular parameters: comparison of SIVA and VAMPIRE measurements in the Lothian Birth Cohort 1936 / S. McGrory, A. M. Taylor, E. Pellegrini [et al.] // Translational vision science & technology. – 2018. – Vol. 7. – Issue 2. – P. 12.

174. Trucco, E. Modeling the tortuosity of retinal vessels: does caliber play a role? / E. Trucco, H. Azegrouz, B. Dhillon / IEEE Transactions on Biomedical Engineering. – 2010. – Vol. 57. – Issue 9. – P. 2239–2247.

175. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial / A. B. Miller, C. Wall, C. J. Baines [et al.]. – DOI 10.1136/bmj.g366. – Text : electronic // Bmj. – 2014. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24519768/> (date of access : 27.06.2021).

176. Validity and reproducibility of retinal arteriole and venule diameter measurements: ELSA-Brasil study. A cross-sectional study / W. J. Dartora, M. K. Maestri, M. I. Schmidt [et al.] // Sao Paulo Medical Journal. – 2018. – Vol. 136. – Issue 4. – P.276–286.

177. VAMPIRE: vessel assessment and measurement platform for images of the Retina / A. Perez-Rovira, T. MacGillivray, E. Trucco[et al.]. – DOI 10.1109/IEMBS.2011.6090918. – Text : electronic // Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. –2011. – URL :<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22255067/> (date of access : 27.06.2021).

178. Vascular network changes in the retina with age and hypertension /A. V. Stanton, B. Wasan, A. Cerutti [et al.] // Journal of hypertension. – 1995. – Vol. 13. – Issue 12.– P. 1724–1728.

179. Vascular regeneration for ischemic retinopathies: Hope from cell therapies /P. M. Bertelli, E. Pedrini, J. Guduric-Fuchs [et al.] // Current eye research. – 2020. – Vol. 45. – Issue 3. – P. 372–384.

180. WND-CHARM: Multi-purpose image classification using compound image transforms /N. Orlov, L. Shamir, T. Macura [et al.] // Pattern recognition letters. – 2008. – Vol.29. – Issue 11.– P. 1684–1693.

181. Wong, T. Y. Hypertensive retinopathy / T. Y. Wong, P. Mitchell // New England Journal of Medicine. – 2004. – Vol. 22. – N 11. – P. 2310–2317.

182. Work-related COVID-19 transmission in six Asian countries/areas: a follow-up study / F.-Y. Lan, C.-F. Wei, Y.-T. Hsu [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0233588. – Text : electronic // PloS one. – 2020. – Vol. 15. – URL :<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32428031/> (date of access : 27.06.2021).

183. Zhao, Y. X. Diabetes and risk of glaucoma: systematic review and a Meta-analysis of prospective cohort studies / Y. X. Zhao, X. W. Chen // International journal of ophthalmology. – 2017. – Vol. 10. – Issue 9. – P. 1430–1435.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1.	Рисунок 1 – Дизайн и план исследования	С. 63
2.	Рисунок 2 – Меню загрузки Vampire	С. 70
3.	Рисунок 3 – Строка статуса обработки изображения Vampire	С. 70
4.	Рисунок 4 – 1-й этап автоматического анализа, проведенного алгоритмом Vampire	С. 71
5.	Рисунок 5 – 2-й этап автоматического анализа, проведенного алгоритмом Vampire	С. 71
6.	Рисунок 6 – Корректировка сосудистой карты исследователем	С. 72
7.	Рисунок 7 – Завершающий этап анализа изображений	С. 72
8.	Рисунок 8 – Результаты логистического регрессионного анализа связи АГ и ОЗ в популяционной выборке (n = 797, муж./жен., 55–84 лет, г. Новосибирск, модель 1 – стандартизованная по возрасту; модель 4 – стандартизованная по полу, возрасту, курению, систолическому АД, общему холестерину, индексу массы тела, уровню образования)	С. 81
9.	Рисунок 9 – Результаты логистического регрессионного анализа связи СД 2 и ОЗ в популяционной выборке (n = 208, муж./жен., 55–84 лет, г. Новосибирск, модель 1 – стандартизованная по возрасту; модель 4 – стандартизованная по полу, возрасту, курению, систолическому АД, общему холестерину, индексу массы тела, уровню образования)	С.82
10.	Рисунок 10 – Результаты логистического регрессионного анализа связи АСА и ОЗ в популяционной выборке (n = 544, муж./жен., 55–84 лет, г. Новосибирск, модель 1 – стандартизованная по возрасту; модель 4 – стандартизованная по полу, возрасту, курению, систолическому АД, общему холестерину, индексу массы тела, уровню образования)	С. 83

11. Рисунок 11– Результаты логистического регрессионного анализа связи ИБС и ОЗ в популяционной выборке($n = 128$, муж./жен., 55–84 лет, г. Новосибирск, модель1–стандартизованная по возрасту; модель 4 –стандартизованная по полу, возрасту, курению, систолическому АД, общему холестерину, индексу массы тела, уровню образования) С. 84
.....
12. Рисунок 12– Результаты логистического регрессионного анализа связи ССЗ и ОЗ в популяционной выборке($n = 174$, муж./жен., 55–84 лет, г. Новосибирск, модель1–стандартизованная по возрасту; модель 4 –стандартизованная по полу, возрасту, курению, систолическому АД, общему холестерину, индексу массы тела, уровню образования) С. 85
.....
13. Рисунок 13 – Гистограмма распределения CRAE в популяционной выборке С. 91
14. Рисунок 14 – Гистограмма распределения CRVE в популяционной выборке С. 92
15. Рисунок 15 – Гистограмма распределения AVR в популяционной выборке С. 92
16. Рисунок 16 – Снимки глазного дна, полученные с фундус-камеры (Visucam 524, Zeiss, ФРГ). Выявлены признаки гипертонической ретинопатии 2 ст.: сужение и извитость артериол, неравномерный калибр венул (голубой круг), симптом Салюса-Гунна 2 ст. (зеленый круг), симптом медной проволоки С. 98
17. Рисунок 17 – Снимки глазного дна, полученные с фундус-камеры (Visucam 524, Zeiss, ФРГ). Выявлены признаки глаукомы: расширенная, ассиметричная эскавация (Э: 0.6/0.8) (желтая стрелка), сдвиг сосудистого пучка С.99

18. Таблица 1 – Распространенность атеросклероз-ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний в европейских странах (мужчины и женщины)	C. 15
19. Таблица 2 – Связь патологических изменений сетчатки с артериальной гипертензией	C. 21
20. Таблица 3 – Связь патологических изменений сетчатки с атеросклерозом	C. 25
21. Таблица 4 – Связь патологических изменений сетчатки с сахарным диабетом	C. 32
22. Таблица 5 – Возрастные характеристики сосудов сетчатки (диаметры микрососудов)	C. 40
23. Таблица 6 – Возрастные характеристики сосудов сетчатки (топография сосудистой сети)	C. 48
24. Таблица 7 – Дескриптивные характеристики обследованной популяционной выборки (мужчины и женщины 55–84 лет, n = 1011, г. Новосибирск)	C. 75
25. Таблица 8 – Ассоциации АГ и ОЗ в популяционной выборке (n = 1011, муж./жен., 55–84 лет, г. Новосибирск)	C. 86
26. Таблица 9 – Ассоциации СД и ОЗ в популяционной выборке (n = 1011, муж./жен., 55–84 лет, г. Новосибирск)	C. 87
27. Таблица 10 – Ассоциации ССЗ и ОЗ в популяционной выборке (n = 1011, муж./жен., 55–84 лет, г. Новосибирск)	C. 88
28. Таблица 11 – Ассоциации АСА и ОЗ в популяционной выборке (n = 1011, муж./жен., 55–84 лет, г. Новосибирск)	C. 89
29. Таблица 12 – Ассоциации ИБС и ОЗ в популяционной выборке (n = 1011, муж./жен., 55–84 лет, г. Новосибирск)	C. 90
30. Таблица 13 – Ассоциации показателей калибromетрии сосудов сетчатки CRAE, CRVE, AVR с полом и возрастом в	

популяционной выборке (n = 1011, муж./жен., 55–84 лет, г. Новосибирск)	С. 94
31. Таблица 14 – Ассоциации показателей калибromетрии сосудов сетчатки CRAE, CRVE, AVR с кардиометаболическими заболеваниями в нестандартизованной модели популяционной выборки (n = 1011, муж./жен., 55–84 лет, г. Новосибирск)	С. 97