

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

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук
доктор медицинских наук

Малютина Софья Константиновна

Егорова Елена Владиленовна

Кулешова Ольга Николаевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Осипова Ирина Владимировна

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней)

доктор медицинских наук, профессор

Киселева Татьяна Николаевна

(Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации, начальник отдела ультразвуковых исследований)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (г. Томск)

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2021 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.046.02, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, ул. Залесского, д. 4; тел. 8 (383) 222-68-35); <http://ngmu.ru/dissertation/505>)

Автореферат разослан «_____» _____ 2021 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета

В. П. Дробышева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. 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 (Kraus W. E. et al., 2019). 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 (Малютин С. К. и др., 2020).

Поражение микрососудистого русла сетчатки вызвано широким распространением атеросклероза и атеросклероз-ассоциированных ССЗ, АГ и сахарного диабета, приводящих к локальным поражениям структур глаза как органа-мишени. Изменения параметров микрососудистого русла сетчатки позволяют на ранних этапах выявить факторы риска и профилировать развитие ССЗ, не дожидаясь манифестации клиники с обширным и невосполнимым уроном для организма (Chandra A. et al., 2019).

Степень разработанности темы диссертации. Поражения органа зрения при сердечно-сосудистых заболеваниях и сахарном диабете широко исследованы в клинике (Konstantinidis L. et al., 2016). 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 (Liew G. et al., 2009; Wieberdink R. G. et al., 2010).

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 (ишемическая болезнь сердца, 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 сердечно-сосудистых заболеваний 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, 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. 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 гипертензивной ретинопатией и с сужением ретинальных сосудов (CRAE и CRVE). При этом

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 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 маркерами тяжести АГ и использоваться для выявления ранних стадий 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.

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 клиничко-эпидемиологические и лабораторные методы оценки ССЗ, их факторов риска, социо-демографических характеристик; клинические и инструментальные методы исследования и офтальмологических заболеваний; статистические методы анализа данных.

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 раза независимо от возраста, пола и курения. Ишемическая болезнь сердца, каротидный атеросклероз и объединенная категория

ССЗ сопровождалось увеличением частоты катаракты, и эти связи объяснялись вкладом возраста и курения. Сахарный диабет 2 типа ассоциировался с диабетической ретинопатией и увеличением частоты глаукомы в 2,0 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 CRVE; в условиях мультивариантной стандартизации ИБС и ССЗ слабоположительно связаны с CRAE и AVR; сахарный диабет 2 типа обратно связан с параметрами CRAE и CRVE.

Степень достоверности результатов. Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным объемом выборки ($n = 1\,011$). Формирование выборки проводилось из популяционной когорты, исходно сформированной случайным образом в двух типичных районах Новосибирска и стратифицированной по полу и возрастным группам.

Стандартизованные методы исследования с внутренним контролем качества по протоколу международного проекта и под внешним контролем референсной лаборатории (Centre for Public Health Queen's University Belfast) также являются основанием достоверности результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе.

В работе также использованы современные методы инструментальной диагностики на сертифицированном оборудовании. 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 результатов исследования. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на международных и российских конгрессах и конференциях в виде устных и постерных докладов : 22-м конгрессе Чешского общества атеросклероза – 2018 (XXII kongres o ateroskleróze, 6–8 prosince 2018) (г. Оломоуц, Чехия, 2018), съезде кардиологов Сибирского федерального округа (Новосибирск, 2021).

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.

Внедрение результатов исследования. Материалы и выводы диссертации используются в работе Клиники НИИТПМ – филиала 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.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, в том числе 4 статьи в научных журналах, включенных 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).

Объем и 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, участвовал в стандартизованной оценке ССЗ, формировал заключения для участников исследования, выполнил анализ всех полученных снимков глазного дна с помощью специализированного программного обеспечения Vampire (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 Л. В. Щербаковой. Написал и опубликовал в соавторстве печатные работы в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, в которых нашли отражение полученные результаты.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на материале международного проекта НАPIEE в Новосибирске (Октябрьский и Кировский районы) на базе НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН (принципиальные исследователи – проф. С. К. Малютина и академик РАН Ю. П. Никитин) (Peasey A. et al., 2006). В 2003–2005 гг. был проведен базовый скрининг 9 360 мужчин и женщин 45–69 лет. Объем выборки определен протоколом проекта. Исследование, проведенное в рамках диссертационной работы, одобрено локальным этическим комитетом НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН (протокол № 140 от 27.12.2016) и этическим комитетом Новосибирского государственного медицинского университета (протокол № 111 от 29.11.2018). Диссертационная работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 20-15-00371.

В рамках настоящей работы для углубленного обследования из числа участников серийного третьего обследования (отклик 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 клиничко-инструментальное обследование (1 011 человек: 438 мужчин и 573 женщины; средний возраст 67,78 года; SD = 6,76). В калиброметрический анализ как минимум одного глаза включены 955 чел. Характеристика обследованных представлена в разделе «Результаты».

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

В соответствии с протоколом исследования стандартизованными методами оценивали: медицинскую историю АГ, СД 2 и их лечения, медицинскую историю ССЗ, их факторы риска (курение, употребление алкоголя); уровни липидов и глюкозы крови; социально-демографические характеристики, уровень артериального давления (АД), показатели антропометрии, ЭКГ (Cardiax, Венгрия) с кодированием по Миннесотскому коду (МК).

Рост и вес тела измеряли стоя, без верхней одежды и обуви, на стандартных ростомере (до 0,5 см) и рычажных весах (до 0,1 кг). Индекс массы тела вычисляли по формуле (1): $ИМТ (кг/м^2) = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 (м^2)$. Измерение АД проводилось трехкратно (OMRON M 5-I, Япония) на правой руке в положении сидя после 5-минутного отдыха с интервалами 2 минуты. Использовали среднее значение трех измерений АД. Курящим считался человек, выкуривающий не менее одной сигареты (папиросы) в день. Потребление алкоголя оценивалось с помощью опросника градуированной частоты (Rehm, 1998) и выполняли конвертацию в граммы чистого этанола. Биохимические исследования выполнены в лаборатории клинической биохимии НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН. Определение уровней ОХС, ХС-ЛПВП, ТГ проведено энзиматическим методом на автоанализаторе KoneLab 300i,

(США). Концентрация холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) вычислена по формуле W. T. Friedewald (1972).

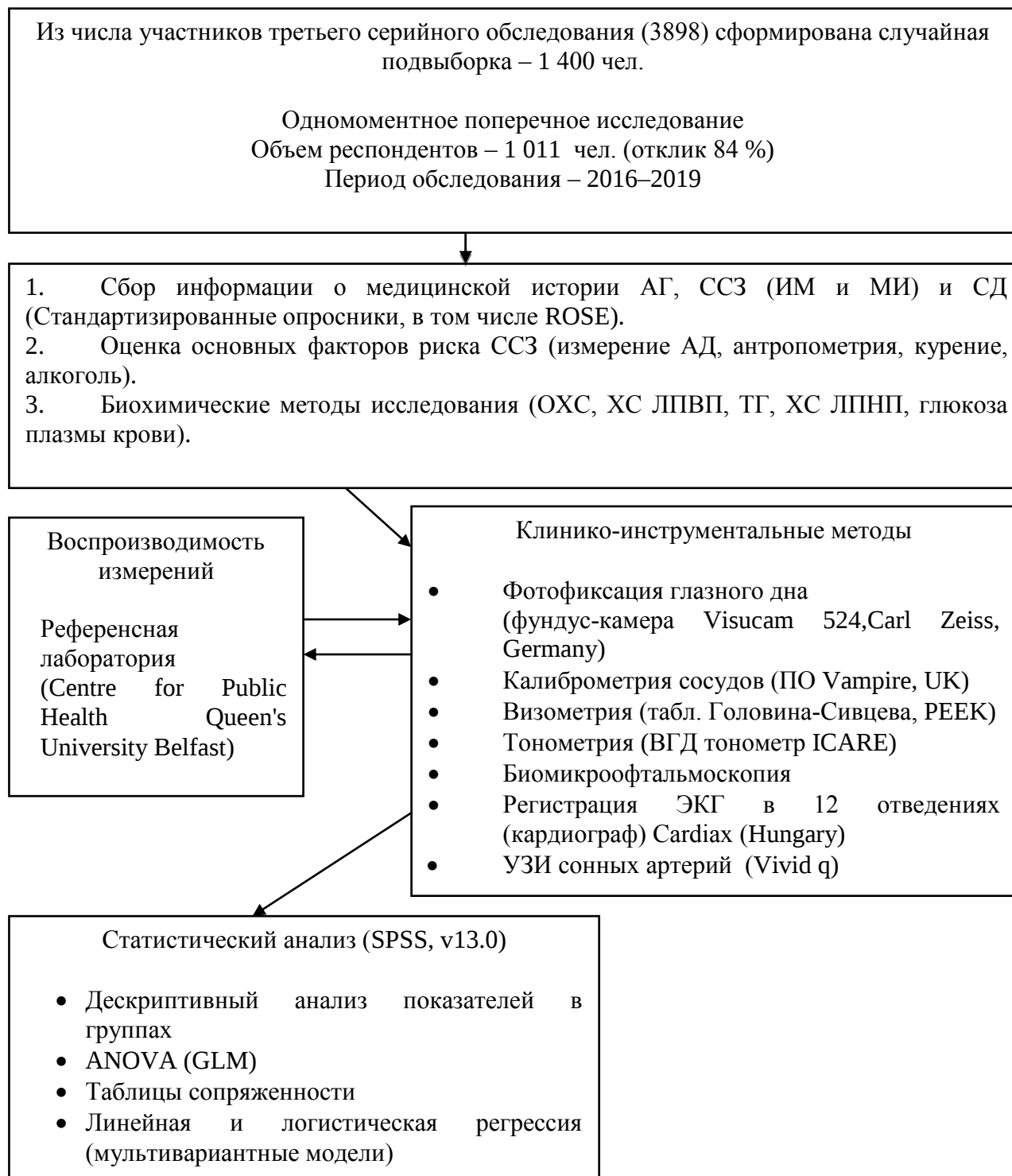


Рисунок 1 – Дизайн и план исследования

Артериальную гипертензию устанавливали при систолическом или диастолическом АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. (ESH/ESC Guidelines, 2018; Рекомендации РКО, 2019) или приеме гипотензивных препаратов в течение 2 последних недель. Ишемическую болезнь сердца определяли на основании опросника Rose, или при ишемических изменениях ЭКГ (1, 4, 5 МК) (Калинина А. М. и др, 2015), или при указании на перенесенный ИМ, ОКС, или коронарную реваскуляризацию с документированной госпитализацией. Мозговой инсульт определяли при указании на перенесенный МИ или транзиторную ишемическую атаку с документированной госпитализацией. Композитную категорию ССЗ устанавливали при наличии ИБС или МИ. Сахарный диабет 2 типа диагностировали при указании на СД 2 с лечением или при уровне глюкозы плазмы крови натощак ≥ 7 ммоль/л (ESC/EASD Guidelines, 2013). Проводили ультразвуковое исследование сонных артерий (Vivid q, GE HealthCare, Норвегия) линейным датчиком 5-13 МГц. Атеросклероз сонных артерий (АСА) устанавливали при наличии атеросклеротических бляшек по критериям Manheim Consensus (Touboul P. J. et al., 2012). В анализ включено 5 категорий кардиометаболических заболеваний (КМЗ): АГ, ИБС, ССЗ (композитная категория), АСА и СД 2.

Протокол офтальмологической части включал: визометрию, авторефрактометрию (Huvitz HRK-7000A, Южная Корея), измерение внутриглазного давления (ВГД) (Icare, Финляндия), биомикроскопию, фотофиксацию глазного дна (Visucam 524 Carl Zeiss (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.

Для калиброметрического анализа отбиралось по 1 изображению глазного дна для каждого глаза. Анализ сосудистого русла сетчатки проводился с помощью специализированного программного обеспечения (ПО) VAMPIRE (University of Edinburgh, UK) – полуавтоматической платформы оценки и измерения сосудов сетчатки (Perez-Rovira A. et al., 2011). Изображения с недостаточным качеством для вычисления надежных оценок эквивалента центральной артерии сетчатки (CRAE)/эквивалента центральной вены сетчатки (CRVE) были исключены. CRAE и CRVE были рассчитаны в соответствии с формулой Парра и Хаббарда (Hubbard L. D. et al., 1999). В работе оценивали калибр 6 крупнейших ветвей ЦАС и ЦВС, лежащих в пределах от 1 до 1,5 PD от

ДЗН (Зона В). Артериовенозное соотношение (AVR) рассчитывалось как отношение CRAE к CRVE.

Предварительный расчет размеров выборок проведен по номограмме Альтмана и по первичной точке исследования с мощностью выборки 80 % и с уровнем значимости 95 %. Для статистического анализа применяли пакет программ SPSS v13.0. Использовали стандартные методы вариационной статистики. Для количественных сравнений применяли дисперсионный анализ ANOVA с использованием критерия F Фишера; при распределении, отличном от нормального, использовали непараметрические критерии Манна – Уитни, теста медиан и Крускала – Уоллиса. Частоту признака в группах сравнивали с помощью кросс-табуляции с использованием критерия χ^2 Пирсона. Ассоциации кардиометаболических с офтальмологическими заболеваниями оценивали в анализе логистической регрессии при стандартизации по возрасту (модель 1) и в мультивариантных моделях 2–4. В качестве зависимой переменной тестировали ОЗ, результаты представлены в виде отношения шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (95 % ДИ). В качестве ковариат модель 2 включала пол, возраст, курение; модель 3 – те же и САД, ОХС, ИМТ; модель 4 – те же и уровень образования. Ассоциации показателей калиброметрии с возрастом и ССЗ оценивали при межгрупповом сравнении медианных значений CRAE, CRVE и AVR с применением непараметрических критериев. Проверка гипотез выполнялась с уровнем достоверности 95 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика изучаемой популяционной выборки. Характеристики обследованной выборки представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Дескриптивные характеристики обследованной популяционной выборки (мужчины и женщины 55–84 лет, n = 1 011, Новосибирск)

Характеристики	Оба пола	Муж.	Жен.	p [*] p ^{**}
	Mean (SD)/n (%)			
Обследовано	1 011	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
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

Продолжение таблицы 1

Характеристики	Оба пола	Муж.	Жен.	p [*]
	Mean (SD)/n (%)			p ^{**}
ИБС, %	128 (12,7)	70 (16,0)	58 (10,2)	0,006
СД 2, %	208 (20,6)	89 (20,4)	119 (20,8)	0,890
Лечение СД (среди лиц с СД 2), 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
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)	
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
ДР n, %	20 (2,2)	10 (2,5)	10 (2,0)	0,573
Патология оптического диска n, %	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
Примечания: * p – сравнение муж.-жен., для средних показателей – t Стьюдента; ** p – непараметрический критерий Манна – Уитни, для относительных – критерий χ^2 Пирсона.				

Ассоциации сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа с офтальмологическими заболеваниями. В обследованной выборке (n = 1 011, 55–84 лет, 56,7 % женщин) средний возраст составил 67,8 года (SD = 6,76). Женщины были несколько старше мужчин, имели более низкие уровни АД, ОТ/ОБ, глюкозы плазмы, более высокие уровни ИМТ, липидов крови, выше приверженность в лечении АГ. Мужчины по сравнению с женщинами имели выше частоту ИБС, тенденцию к большей частоте АСА и ССЗ, выше частоту курения и потребления алкоголя, уровень образования, чаще были экономически активны и не одиноки. Распространенность АГ (78–79 %) и СД 2 (20–21 %) была близкой у обоих полов.

Распространенность ВМД в выборке 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.

Наличие АГ (Рисунок 2) 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 поправке на множественные факторы: отношение шансов иметь ГР составило 2,27 [1,78–4,17; p < 0,001] (модель 4). Для

катаракты и ВМД при учете возраста, пола и других факторов (ИМТ, уровень ОХС) значимость связи с АГ уменьшалась до уровня пограничной (ВМД, $p = 0,096$) или статистически незначимой (катаракта). Связи АГ с глаукомой, патологией ОД и комплексом «других» ОЗ не выявлено.

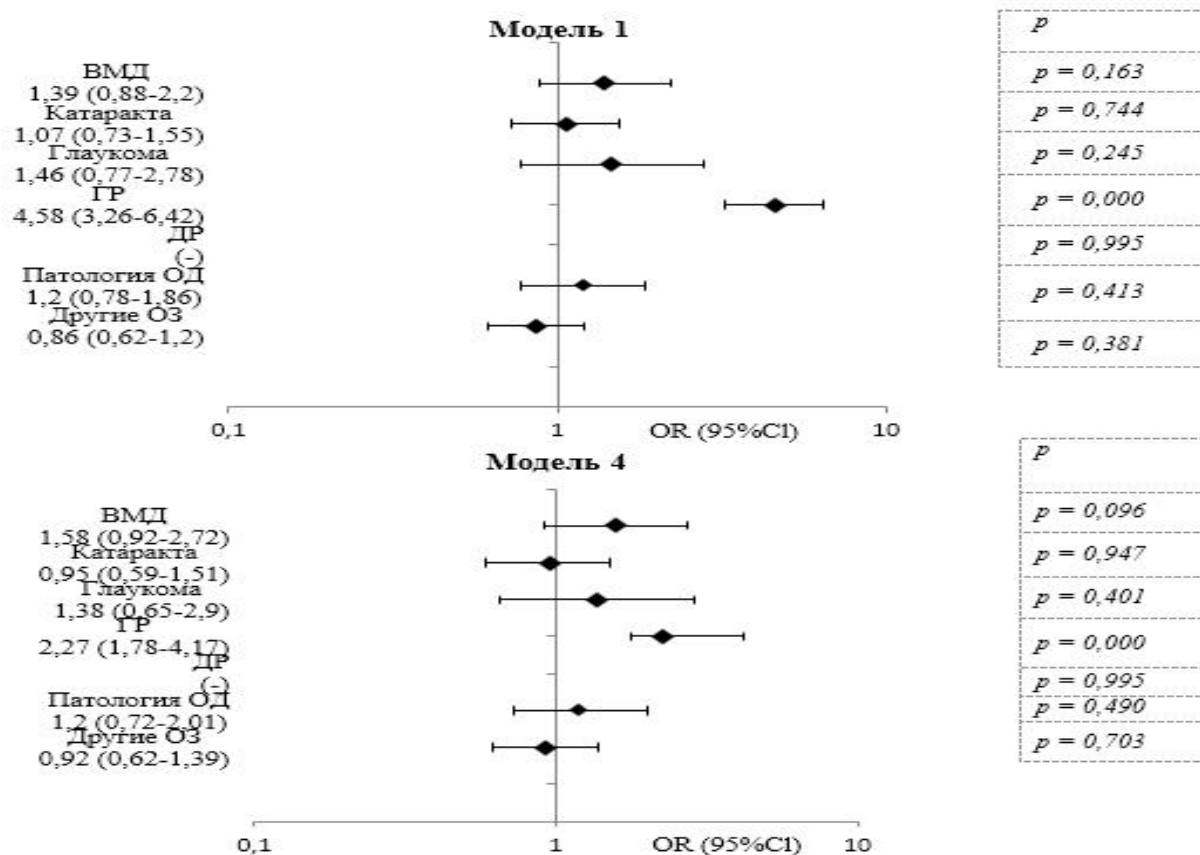


Рисунок 2 – Результаты логистического регрессионного анализа связи АГ и ОЗ в популяционной выборке ($n = 999$, муж./жен., 55–84 лет, г. Новосибирск, модель 1 – стандартизованная по возрасту; модель 4 – стандартизованная по полу, возрасту, курению, систолическому АД, общему холестерину, индексу массы тела, уровню образования)

Наличие СД 2 (Рисунок 3) 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 поправке на другие факторы. Отношение шансов иметь ДР при СД 2 составило 24,3 [6,65–88,96, $p < 0,001$] (модель 4), отношение шансов для глаукомы составило 2,2 [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, патологией ОД не выявлено.

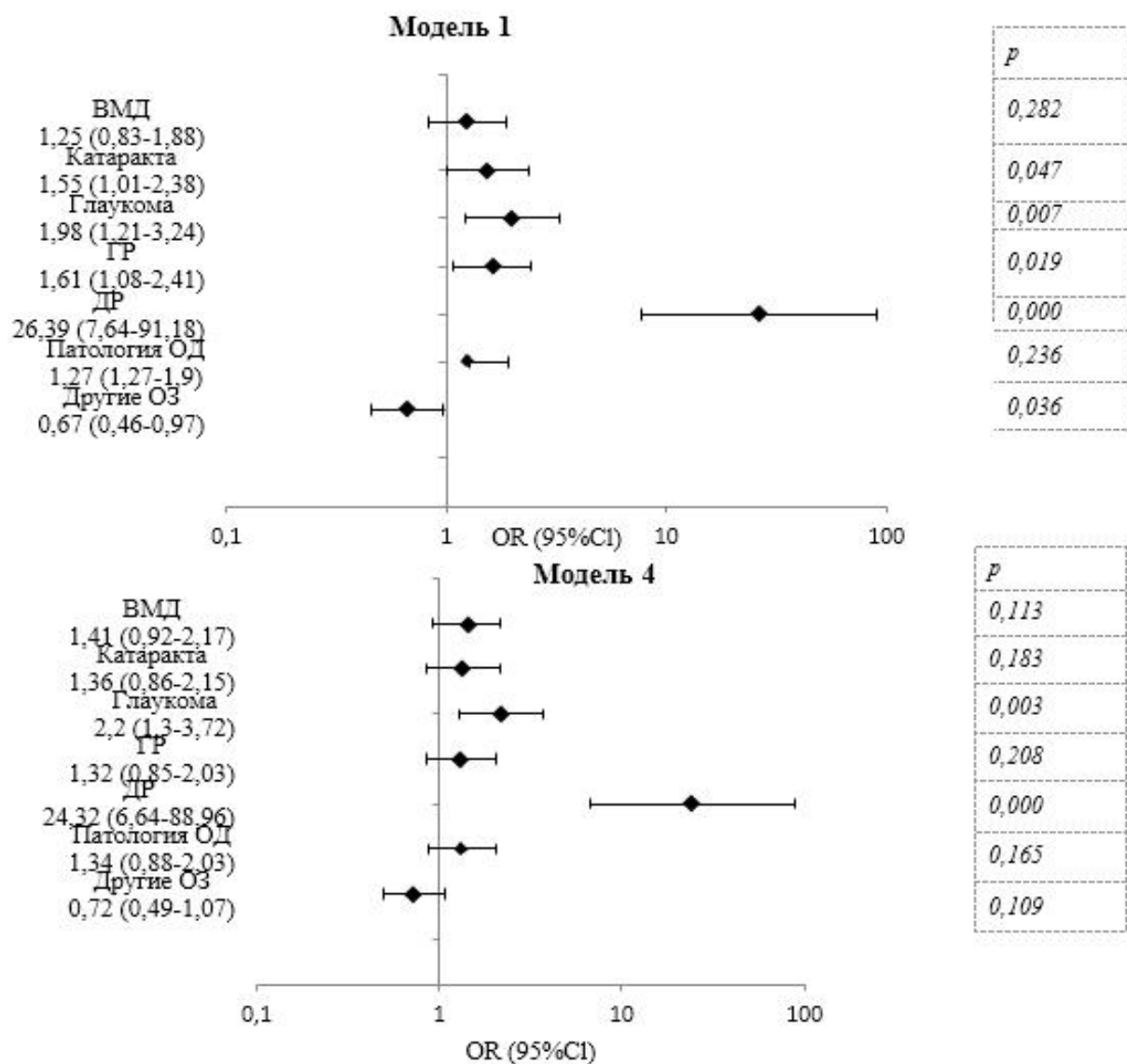


Рисунок 3 – Результаты логистического регрессионного анализа связи СД 2 и ОЗ в популяционной выборке (n = 999, муж./жен., 55–84 лет, г. Новосибирск, модель 1 – стандартизованная по возрасту; модель 4 – стандартизованная по полу, возрасту, курению, систолическому АД, общему холестерину, индексу массы тела, уровню образования)

Наличие ИБС (Рисунок 4) положительно ассоциировалось 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.

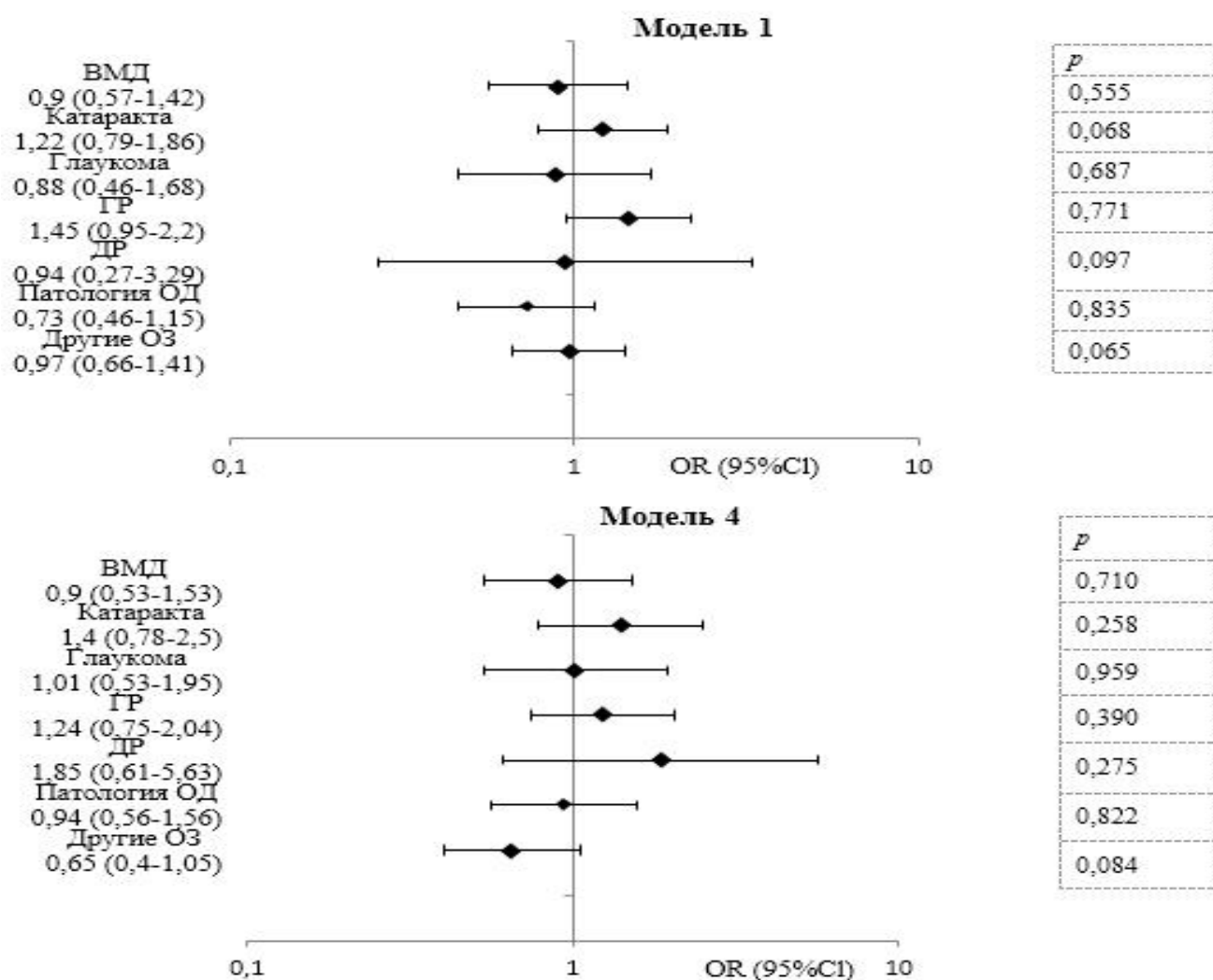


Рисунок 4 – Результаты логистического регрессионного анализа связи ИБС и ОЗ в популяционной выборке (n = 997, муж./жен., 55–84 лет, г. Новосибирск, модель 1 – стандартизованная по возрасту; модель 4 – стандартизованная по полу, возрасту, курению, систолическому АД, общему холестерину, индексу массы тела, уровню образования)

Наличие АСА ассоциировалось с частотой катаракты (74,4 % против 55,9 % при АСА 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 сохранялась при поправке на возраст, пол и курение с отношением шансов 1,6 [1,12–2,37; $p = 0,013$] (модель 2) и нивелировалась при учете множественных факторов в остальных моделях. Связи АСА с ВМД, глаукомой, ДР, патологией ОД и другими ОЗ не обнаружено.

Наличие ССЗ 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

Таким образом, установлена прямая независимая связь АГ с ГР, СД 2 с ДР и глаукомой, что соответствует данным большинства исследований (Newman-Casey P. A. et al., 2011; Rao V. R. R. M. et al., 2016). Например, Beaver Dam Eye Study и Blue Mountains Eyes Study, где продемонстрирована связь между наличием и тяжестью АГ и микроструктурными изменениями сетчатки, включая ГР. В рамках того же исследования Beaver Dam Eye Study показано увеличение на 27–50 % риска глаукомы при СД 2.

Связь калибра ретинальных сосудов с возрастом и кардиометаболическими заболеваниями. С помощью фундус-камеры были получены от 1 до 5 изображений у 994 человек: 705 чел. (70,9 %) в условиях миопии (расширенного зрачка), 277 чел. (27,4 %) в отсутствии миопии. Для 17 человек изображения не получены (отсутствие глаза, отказ от обследования). Изображения по качеству были хорошие у 686 человек (67,9 %); слабые, но читаемые в отношении минимум одной патологии для одного глаза – у 266 человек (26,3 %); не оценивались – у 34 чел. (3,4 %) (зрелая катаракта) и у 8 чел. (0,8 %) (лейкома роговицы, гемофтальм, и пр.). Всего в калиброметрический анализ с оценкой как минимум одного глаза включены 955 чел.

Среднее значение CRAE составило 43,24 (SD7,99; SE0,40), медиана [25 %; 75 %] – 46,09 [36,62; 49,08] пикселей. Среднее значение CRVE составило 62,62 (SD11,18; SE0,36), медиана [25 %; 75 %] – 66,19 [53,65; 70,72] пикселей. Среднее значение AVR составило 0,69 (SD0,06; SE0,40), медиана [25 %; 75 %] – 0,69 [0,65; 0,73] пикселей. Распределение величин CRAE (бимодальное), CRVE (сдвиг вправо) и AVR (сдвиг вправо) отличались от нормального ($p < 0,05$, тест Колмогорова – Смирнова), что обусловило использование непараметрических критериев для межгрупповых сравнений.

Результаты анализа связи показателей калиброметрии сосудов сетчатки CRAE, CRVE, AVR с полом и возрастом (в трех декадах в диапазоне 55–84 лет) представлены в таблице 2.

Медианные и средние значения CRAE по полу существенно не различались ($p = 0,200$ в тесте медиан). Медианные и средние значения CRVE для мужчин были выше, чем у женщин на уровне тенденции ($p = 0,084$). Медианный и средний индекс AVR у мужчин был ниже, чем у женщин, $p < 0,001$. Медианные и средние диаметры артериол и венул с увеличением возраста последовательно уменьшались в трех декадах от 55–64 до 75–84 лет, $p < 0,001$. Медианное и среднее значение AVR с возрастом существенно не менялось (0,69 у. е.), $p = 0,751$.

Результаты оценки связи калиброметрии сосудов сетчатки с КМЗ представлены в таблице 3.

Таблица 2 – Ассоциации показателей калибromетрии сосудов сетчатки CRAE, CRVE, AVR с полом и возрастом в популяционной выборке (n = 1011, муж./жен., 55–84 лет, Новосибирск)

Половозраст ные группы (пол; возраст, лет)	Обсле- довано, n	CRAE (пиксели)			CRVE (пиксели)			AVR		
		Median [25%; 75%]	Mean (SD)	p	Median [25%; 75%]	Mean (SD)	p	Median [25%; 75%]	Mean (SD)	p
Возрастные группы										
55–64	369	47,49 [43,74; 50,28]	45,57 (6,88)	0,000	68,67 [63,27; 72,49]	66,22 (9,60)	0,000	0,69 [0,65; 0,72]	0,69 (0,56)	0,751
65–74	385	46,17 [37,31; 49,00]	43,48 (7,86)		66,22 [55,25; 70,48]	63,01 (10,89)		0,69 [0,65; 0,73]	0,69 (0,65)	
75–84	201	38,09 [31,19; 45,86]	38.51 (8,12)		54,79 [46,18; 64,79]	55,23 (10,96)		0,69 [0,65; 0,75]	0,69 (0,07)	
Половые группы										
Мужчины	408	45,72 [36,78; 49,01]	42,87 (8,22)	0,200	66,98 [54,31; 71,91]	63,17 (11,76)	0,084	0,68 [0,63; 0,72]	0,68 (0,06)	0,000
Женщины	547	46,26 [36,62; 49,12]	43,51 (7,80)		65,76 [53,63; 70,10]	62,21 (10,72)		0,70 [0,66; 0,74]	0,70 (0,06)	
Всего:	955	46,09 [36,62; 49,08]	43,24 (7,99)		66,19 [53,65; 70,72]	62,62 (11,18)		0,69 [0,65; 0,73]	0,69 (0,06)	

Таблица 3 – Ассоциации показателей калибromетрии сосудов сетчатки CRAE, CRVE, AVR с кардиометаболическими заболеваниями в нестандартизованной модели популяционной выборки (n = 1011, муж./жен., 55–84 лет, 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)	

Лица с АГ имели более низкие показатели CRAE и CRVE, чем нормотоники ($p = 0,002$ и $p = 0,001$). Индекс AVR также был существенно ниже при АГ ($p < 0,001$). При мультивариантной стандартизации эти связи сохранились для CRAE ($p = 0,029$) и AVR ($p = 0,003$) независимо от возраста, пола, курения, АД, ИМТ, ОХС, СД 2 и других ССЗ. Связь АГ с CRVE при учете возраста снижалась до незначимой. Достоверных связей CRAE, CRVE и AVR с СД 2 при нестандартизированной оценке не выявлено. Однако при учете возраста, пола и других факторов обнаруживалась связь СД 2 с уменьшением CRAE ($p = 0,026$) и CRVE ($p = 0,008$).

Наличие АСА ассоциировалось с достоверным сужением венул сетчатки по показателю CRVE, $p = 0,002$. Однако при учете возраста эта связь уменьшалась до статистически незначимой. Достоверной связи параметров CRAE и AVR с АСА не получено ($p = 0,107$, $p = 0,847$).

При нестандартизированной оценке достоверных связей 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 CRAE и тенденцию к увеличению CRVE и AVR у лиц с ССЗ против группы без ССЗ ($p = 0,011$; $0,080$; $0,070$).

Полученные нами данные согласуются с результатами исследований ARIC и BMES (Sharrett A. R. et al., 1999; Leung H. et al., 2003), где было установлено уменьшение диаметра артериол и венул сетчатки (CRAE и CRVE) по мере старения мужчин и женщин. В нашей выборке также установлена обратная связь АГ с калибрами ретинальных сосудов (CRAE и CRVE) и индексом AVR. В отношении CRAE и AVR наши результаты соответствуют данным «классических» (Sharrett A. R. et al., 1999) и новых исследований (Dervenis N. et al., 2019), в том числе российских (Киселева Т. Н. и др., 2016). Например, в Gutenberg Health Study, 2017, и Thessaloniki Eye Study, 2019, показана сильная связь между уменьшением CRAE ($p < 0,001$), снижением AVR ($p < 0,001$) и тяжестью АГ. В клиническом исследовании Т. Н. Киселевой и соавт. показано уменьшение калибра ретинальных артерий при АГ 1–2-й ст. без достоверного изменения калибра ретинальных венул.

ВЫВОДЫ

1. В новосибирской популяционной выборке мужчин и женщин 55–84 лет распространенность артериальной гипертензии составила 78,9 %, ишемической болезни сердца – 12,7 %, сахарного диабета 2 типа – 20,6 %, объединенной группы сердечно-сосудистых заболеваний – 17,3 %, атеросклероза сонных артерий – 72,9 %; при этом, частота ишемической болезни сердца 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 артериальной гипертензии с индексом шансов 2,3, и эта связь не зависела от других факторов ($p < 0,001$). Увеличение частоты возрастной макулярной дистрофии, катаракты и диабетической ретинопатии при артериальной гипертензии преимущественно объяснялось вкладом возраста.

3. В обследованной выборке атеросклероз сонных артерий ассоциировался с увеличением частоты гипертензивной ретинопатии в 1,6 раза независимо от возраста, пола и курения ($p = 0,013$). Ишемическая болезнь сердца, каротидный атеросклероз и объединенная категория сердечно-сосудистых заболеваний 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 ($p = 0,026$); ишемическая болезнь сердца и сердечно-сосудистые заболевания 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 (приоритетен для лиц с атеросклероз-связанными заболеваниями) и снижение метаболических факторов (приоритетно для лиц с сахарным диабетом 2 типа и АГ).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Качество зрения и связь с сердечно-сосудистыми и хроническими неинфекционными заболеваниями в популяции пожилого возраста / И. В. Мунц, С. К. Малютина, О. Г. Гусаревич [и др., в том числе **А. О. Диреев**] // **Профилактическая медицина.** – 2018. – Т. 21, № 6. – С. 111–117.

2. Comorbidity of cardiovascular and ophthalmological diseases in elderly population / S. K. Malyutina, I. V. Munz, **A. O. Direev** [et al.] // 22nd congress of the Czech Atherosclerosis Society : abstracts Book. – Vnitřní Lekarství. – 2018. – Vol. 64, N 12. – Suppl. 2. – P. 31.

3. Коморбидность сердечно-сосудистых и хронических неинфекционных заболеваний с офтальмологической патологией / И. В. Мунц, **А. О. Диреев**, Е. Г. Вережкин [и др.] // Клиническая медицина. – 2019. – Т. 97, № 1. – С. 18–25.

4. Распространенность офтальмологических заболеваний в популяционной выборке старше 50 лет / И. В. Мунц, **А. О. Диреев**, О. Г. Гусаревич [и др.] // **Вестник офтальмологии.** – 2020. – Т. 136, № 3. – С. 106–115.

5. 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.

6. Возраст-зависимые характеристики сосудов сетчатки при старении (обзор литературы) / **А. О. Диреев**, И. В. Мунц, Е. В. Маздорова [и др.] // **Успехи геронтологии.** – 2021. – Т. 34, № 1. – С. 54–63.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

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
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 2 тип	– сахарный диабет 2 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
MESA	– The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis
SMES	– Singapore Malay Eye Study