

ГЛАЗ — ЗЕРКАЛО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ. ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

В.С. Задионченко¹, Т.В. Адашева^{1*}, [А.М. Шамшинова], М.А. Аракелян²

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет. 127473, Москва, ул. Делегатская, д.20/1

² Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца. 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская 14/19

Глаз — зеркало сердечно-сосудистой патологии. Эволюция представлений о гипертонической ретинопатии

В.С. Задионченко¹, Т.В. Адашева^{1*}, [А.М. Шамшинова], М.А. Аракелян²

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет. 127473, Москва, ул. Делегатская, д.20/1

² Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца. 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская 14/19

Данные литературы содержат подчас противоречивые точки зрения относительно связи изменений сетчатки при артериальной гипертонии (АГ) с сердечно-сосудистыми нарушениями и поражением органов-мишеней. Наряду с классификацией и патофизиологией гипертонической ретинопатии представлены данные, подтверждающие ее связь с течением АГ, поражением органов-мишеней и прогнозом. Функциональные нарушения органа зрения свидетельствуют о вовлеченности сетчатки в патологический процесс даже на ранних стадиях АГ и могут отражать тяжесть АГ. Это подтверждает тесную связь заболевания с поражением глаза как органа-мишени при АГ. Имеющиеся данные подтверждают возможность оценки изменений на глазном дне у больных неосложненной АГ, что свидетельствует о преждевременности исключения органа зрения из списка органов-мишеней при АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертония, гипертоническая ретинопатия, диагностика.

РФК 2010;6(6):853-858

The eye — mirror of cardiovascular disorders. Evolution of perception about hypertensive retinopathy

V.S.Zadionchenko¹, T.V.Adasheva^{1*}, [A.M. Shamshinova], M.A. Arakelyan²

¹ Moscow State University of Medicine and Dentistry. Delegatskaya ul. 20/1, Moscow, 127473 Russia

² The Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases. Sadovaya-Chernogryzskaya 14/19, Moscow, 105062 Russia

Published data often contain conflicting views on the relationship of retina changes in arterial hypertension (HT) with cardiovascular disorders and target organs lesions. Along with the classification and pathophysiology of hypertensive retinopathy, evidence for its association with the HT course, target organ lesions and prognosis is presented. Functional disorders of the eyes point at the involvement of retina into the pathological process even in HT early stages and are able to reflect the severity of hypertension. This supports a close relationship of HT with eye disease as a target organ. Available data support also possibility to assess changes on the eye fundus in patients with uncomplicated HT, indicating that it was premature decision to exclude eyes from the list of target organs in HT.

Key words: arterial hypertension, hypertensive retinopathy, diagnosis.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(6):853-858

*Автор, ответственный за переписку: adashtv@mail.ru

*Памяти выдающегося ученого и замечательного человека —
профессора Шамшиновой Анжелики Михайловны
посвящается*

Введение

Современный взгляд на патогенез артериальной гипертонии (АГ) и новые подходы к патогенетически обоснованному лечению определяют необходимость поиска путей для ранней диагностики патологических процессов в различных органах и системах. В современных национальных и европейских рекомендациях по ведению АГ постоянно обновляется система стратификации сердечно-сосудистого риска с включением новых факторов риска, характеристик поражения органов-мишеней.

К поражениям органов-мишеней, в соответствии с европейскими и национальными рекомендациями по

ведению пациентов с АГ (ESH/ESC 2007, ВНОК 2008), относятся гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), увеличение толщины интимы-медии (ТИМ) сонной артерии, увеличение скорости пульсовой волны, повышение сывороточного креатинина, снижение скорости гломерулярной фильтрации и клиренса креатинина, микроальбуминурия (МАУ). Необходима оценка функционального состояния органов-мишеней для определения прогноза, течения АГ, эффективности и безопасности лечебных мероприятий [1, 2].

Длительное время оценка поражения глазного дна у пациентов с АГ ограничивалась стандартным офтальмоскопическим исследованием. Орган зрения однозначно трактовался как орган-мишень во многих рекомендациях по диагностике и лечению АГ в связи со специфичностью офтальмоскопических изменений, имеющих прогностическое значение. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертонии от 2003 года (ESH/ESC 2003) глаз был исключен из списка органов-мишеней. Эта позиция была подтверждена в Европейских рекомендациях 2007 года (ESH/ESC 2007). К ассоциированным клиническим состояниям были отнесены лишь 3 и 4 степень гипертонической ретинопатии (ГР) [1, 3]. Основанием для вышеизложен-

Сведения об авторах:

Задионченко Владимир Семенович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и семейной медицины МГМСУ

Адашева Татьяна Владимировна — д.м.н., профессор кафедры терапии и семейной медицины МГМСУ

Аракелян Мариам Арамовна — к.м.н., н.с. лаборатории клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова МНИИ ГБ им. Гельмгольца

ных изменений послужил целый ряд причин.

В противоположность 30-м годам прошлого столетия, когда Keith, Wagener и Barker классифицировали гипертонические ретинальные изменения по 4-м группам, большинство пациентов с АГ в настоящее время находятся на ранних стадиях заболевания, а 3 и 4 стадии ГР встречаются очень редко. Установлено, что 1 и 2 стадии ГР обнаруживаются более часто, чем другие маркеры органических поражений при АГ с доказанной клинической значимостью (ГЛЖ, каротидные бляшки, МАУ). Так, по данным Guspidi С. и соавт., у пациентов с АГ гипертоническая ретинопатия 1 и 2 стадии встречается в 78% случаев, ГЛЖ – в 22%, МАУ – в 14%, каротидные бляшки – в 43% [4]. Поэтому симптомы ГР трактуются европейскими экспертами как неспецифические артериоларные повреждения, особенно у лиц старшей возрастной группы. Современная антигипертензивная терапия значительно снизила злокачественное течение заболевания, одним из проявлений которого является ретинопатия 3 и 4 стадии. Эти стадии ГР, в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов, связаны с увеличением риска кардиоваскулярных осложнений и отнесены в группу ассоциированных клинических состояний [5,6].

С другой стороны, в докладе Национального комитета по предупреждению, диагностике и лечению повышенного артериального давления США (JNC7) ретинопатия признается как один из значимых маркеров поражения органов-мишеней при АГ. На основании данных JNC7 присутствие ГР может быть основанием для инициации антигипертензивной терапии, даже у пациентов с первой степенью АГ (АД 140-159/90-99 мм рт.ст.), которые не имеют других доказанных поражений органов-мишеней [7].

Таким образом, не существует консенсуса по современной классификации ГР, неоднозначна польза исследования сетчатки для стратификации сердечно-сосудистого риска, отсутствует единый подход в трактовке ГР в различных национальных рекомендациях по АГ.

Классификация гипертонической ретинопатии

Гипертоническая ретинопатия была впервые описана Marcus Gunn в 1898 году в группах пациентов с АГ и почечной патологией.

В 1939 году Keith, Wagener и Barker показали, что симптомы ретинопатии являются предикторами смерти у пациентов с АГ [8], и предложили широко используемую классификационную систему:

- 1 степень – диффузное и сегментарное сужение артерий и артериол;
- 2 степень – феномен артериовенозного перекреста;
- 3 степень – мелкие и крупные кровоизлияния,

ишемические очаги типа “cotton wool spot”;

4 степень – отек диска зрительного нерва (ДЗН), твердые экссудаты вокруг ДЗН и в области желтого пятна (фигура звезды), отек, а иногда отслойка сетчатки, снижение или потеря зрения.

В 1989 г. S.S. Naureh предложил клиническую классификацию гипертонической ретинопатии, в которой выделил две группы симптомов – васкулярные и экстраваскулярные нарушения. К васкулярным изменениям были отнесены очаговые интратретинальные, периаартериоларные трансудаты, «ватные» очаги (cotton wool spots), изменения артериол и вен сетчатки, интратретинальные микрососудистые изменения, а также повышение проницаемости сосудов сетчатки, приводящие к нарушению гематоретинального барьера. Экстраваскулярные нарушения включали отек сетчатки и макулы, геморрагии, отложения липидов и твердого экссудата, потерю нервных волокон [9]. Критики оригинальной и модифицированной классификации ГР подчеркивают трудности дифференцировки начальных стадий ГР и отсутствие корреляции стадий ретинопатии с тяжестью АГ. Более того, детальная классификация ретинопатии по 4 стадиям не подтверждена исследованиями сетчатки с использованием флюоресцентной ангиографии [10].

Патофизиология гипертонической ретинопатии

На ретинальную гемодинамику оказывает влияние повышение АД. На начальной, вазоконстрикторной стадии присутствуют вазоспазм и повышение тонуса артериол в сетчатке вследствие запуска локальных ауторегуляторных механизмов. Эта стадия клинически проявляется фокальным и генерализованным сужением артериол сетчатки. Постоянное повышение АД ведет к утолщению интимы, гиперплазии меди и дегенерации гиалина в следующей, склеротической стадии. Данная стадия соответствует более серьезным генерализованным и фокальным областям сужения артериол, изменению в артериоларных и венулярных соединениях (артериовенозный перекрест) и расширению артериоларного светового рефлекса. Следующая экссудативная стадия – нарушение гематоретинального барьера, некрозы гладкомышечных и эндотелиальных клеток, ишемия сетчатки. Эти изменения манифестируют в сетчатке как микроаневризмы, геморрагии, твердые экссудаты, ватные очаги, отек диска зрительного нерва. Патофизиологические стадии ГР могут развиваться непоследовательно. Например, такие симптомы ретинопатии, как геморрагии и микроаневризмы, могут встречаться у пациентов, не имеющих особенностей склеротической стадии (артериовенозный перекрест) [10,11].

Специфичность и чувствительность симптомов гипертонической ретинопатии

При анализе литературы, в которой исследуются ретинальные изменения при АГ, обращает на себя внимание присутствие подчас диаметрально противоположных выводов. Этот факт связан, с одной стороны, с гетерогенностью и несопоставимостью исследуемых популяций и, с другой стороны, с использованием различных методов диагностики ГР (прямая офтальмоскопия, реже цифровая фотография с оценкой диаметра сосудов). Прямое офтальмоскопическое исследование имеет неизбежные ограничения. Этот метод ненадежен, особенно у пациентов с начальными стадиями АГ в связи с высокой частотой расхождений между различными исследованиями (вариабельность 20-42%) и в ходе одного исследования (вариабельность 10-33%) [12]. Симптомы ГР могут быть объективно идентифицированы с помощью стандартизованного обследования — фотографии глазного дна. При использовании этого метода воспроизводимость данных была выше для ретинальных геморрагий и микроаневризм ($K=0,80-0,90$) и ближе к средней для стадий артериовенозного перекреста и фокального сужения артериол ($K=0,40-0,79$). Использование цифровой фотографии глазного дна продемонстрировало высокую воспроизводимость данных (межклассовый корреляционный коэффициент $0,80-0,99$) [13-15].

На основании фотографического метода эпидемиологические исследования показали, что симптомы ГР имеют место у людей старше 40 лет даже без АГ. Частота выявления различных симптомов ГР в популяции колеблется от 2 до 15% [13,16-20]. Однако не существует исследований, в которых бы напрямую сравнивались чувствительность и специфичность фотографии глазного дна с офтальмоскопией для определения ГР, как это было сделано для диабетической ретинопатии [19].

Многочисленные работы подтвердили значительную связь между тяжестью проявлений ГР и повышением АД. Два исследования дополнительно оценивали влияние анамнеза АГ на случаи специфических ретинальных симптомов. В обоих исследованиях генерализованное сужение артериол сетчатки было ассоциировано с повышением АД, которое было документировано за 6-8 лет до офтальмологического обследования. Это означает, что генерализованное сужение и артериовенозный перекрест являются маркерами сосудистого повреждения при хроническом повышении уровня АД. Другие симптомы ГР (фокальное сужение артериол, геморрагии, микроаневризмы, ватные очаги) относятся к настоящему, но не к предшествующему уровню АД и поэтому могут свидетельствовать о тяжести недавней АГ. Генерализованное сужение артериол сетчатки являет-

ся предиктором АГ у нормотензивных лиц. Другие факторы, не связанные с АГ (такие как гипергликемии, воспаление, эндотелиальная дисфункция), могут быть вовлечены в патогенез ретинопатии [21,22].

С другой стороны, по данным обзора Wong и соавт., низкая чувствительность ретинальных изменений, связанных с АГ, показывает, что ГР — это не общее расстройство у больных АГ [23]. Больше чем половина ретинальных изменений, ассоциируемых с АГ, не может быть объяснена повышенным АД (низкое позитивное предиктивное значение). В офтальмологических исследованиях Beaver Dam и Blue Mountains обнаружены небольшие различия в наличии геморрагий и экссудатов между нормотензивными и гипертензивными субъектами старше 65 лет [15]. Чувствительность диагностики гипертонической ретинопатии по данным различных исследований колеблется от 3% до 21% и иллюстрирует низкую частоту ретинальных нарушений у пациентов с АГ. В то же время, специфичность колеблется в пределах от 88% до 98%, и, кроме того, ретинопатия редко наблюдается у нормотензивных пациентов. Положительное предиктивное значение или риск АГ при наличии ГР от 47% до 70% — для геморрагий и экссудатов; от 53% до 66% — для артериовенозного перекреста; от 49% до 72% — для сегментарного сужения артериол [23].

Гипертоническая ретинопатия — независимый фактор сердечно-сосудистого риска

Доказательства необходимости диагностики ГР для стратификации сердечно-сосудистого риска основываются, прежде всего, на данных о связи ГР с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК). Показана тесная связь между ретинальным и церебральным сосудистым руслом [24]. Были доказаны изменения в кровотоке сетчатки у пациентов с лакунарным инсультом [25].

Данные четырех больших популяционных исследований показали независимую связь между симптомами ГР, подтвержденными с помощью фотографии глазного дна, и риском инсульта. В многоцентровом когортном исследовании (Atherosclerosis Risk in Communities study) было установлено, что симптомы ретинопатии (геморрагии, микроаневризмы, ватные очаги) были ассоциированы с увеличением риска ОНМК в 2-4 раза по сравнению с пациентами без ГР [5]. Причем группы были сопоставимы по длительности воздействия повышенного АД, курению, уровню липидов и другим факторам риска инсульта [5]. Это исследование также показало, что симптомы ретинопатии ассоциированы со снижением когнитивных способностей по стандартным нейропсихологическим тестам, повреждением белого вещества мозга и атрофией моз-

га по данным магнитно-резонансной томографии [26-28].

В Cardiovascular Health Study после коррекции групп по уровню АД и факторам риска пациенты с симптомами ретинопатии (ретинальные геморрагии, микроаневризмы, ватные очаги) в два раза чаще имели инсульт в анамнезе [13,21]. Риск фатального и нефатального инсульта в 2-3 раза выше у лиц с симптомами ретинопатии, чем при их отсутствии [29]. Таким образом, можно сделать вывод о том, что гипертоническая ретинопатия является независимым кардиоваскулярным фактором риска.

Значительно меньше проведено исследований, оценивающих связь гипертонической ретинопатии с риском ишемической болезни сердца (ИБС). В исследовании National Health Examination Survey здоровые лица с сужением артериол сетчатки, определенном при офтальмоскопии, имели от 2 до 6 раз большую вероятность ИБС, чем те, у которых этих изменений не было [30]. Группы были стандартизированы по наличию АГ и сахарного диабета, уровню сывороточного холестерина. В другом исследовании у 560 мужчин с АГ и дислипидемией наличие ГР предсказывало удвоение риска ИБС, а наличие генерализованного или фокального сужения артериол сетчатки предопределяло увеличение риска ИБС почти в три раза [31]. С другой стороны, в исследовании Atherosclerosis Risk in Communities study показано, что генерализованное сужение артериол сетчатки было ассоциировано с последующей ИБС у женщин (относительный риск 2,2; 95% доверительный интервал 1,0-4,6), но не у мужчин (относительный риск 1,1; 95% доверительный интервал 0,7-1,8). Эти данные отражают более высокий риск коронарных микроваскулярных заболеваний у женщин в сравнении с мужчинами [6].

Результаты популяционного проспективного исследования с использованием базы данных Atherosclerosis Risk in Communities study, проведенного на популяции 11 612 человек в возрасте от 49 до 73 лет с использованием ретинальных фотографий, позволили сделать заключение о том, что ГР является независимым предиктором хронической сердечной недостаточности даже без предшествующей ИБС, сахарного диабета или АГ (относительный риск - 2,98; 95% доверительный интервал 1,51-2,54) [6].

Также изучалась связь изменений сетчатки с другими признаками поражения органов-мишеней. Установлена связь между ГР и ЭХО-КГ признаками гипертрофии левого желудочка. Абсолютный риск для ГЛЖ при наличии ГР составил 2,22 (1,36-3,62) с небольшой гетерогенностью [32,33]. Также получена зависимость между ГР и микроальбуминурией, абсолютный риск составил 1,51 и 4,98, соответственно [33-36]. Обнаружена связь между гипертонической ретинопатией и ТИМ сон-

ной артерии. В исследованиях Cardiovascular Health Study и Atherosclerosis Risk in Communities study только наличие геморрагий и экссудатов было ассоциировано с увеличением ТИМ [17,37].

В недавно опубликованном анализе были суммированы данные Beaver Dam Eye Study (n=4926, возраст 43-86 лет) и Blue Mountains Eye Study (n=3654, возраст 49-97 лет) по измерению диаметра сосудов сетчатки посредством цифровой фотографии глазного дна, так как известно, что именно этот параметр является независимым предиктором ИБС и смерти от инсульта в средней возрастной группе. У лиц 43-69 лет уменьшение диаметра артериол сетчатки и увеличение диаметра венул тесно связаны с увеличением риска смерти от инсульта независимо от возраста, пола и других сосудистых поражений. Эта связь не наблюдается у лиц 70 лет и старше [38].

Взаимосвязь между сужением артерий сетчатки и перфузией миокарда была проанализирована у 234 пациентов без диагностированного сердечно-сосудистого заболевания. Миокардиальный резерв перфузии, измеренный после максимальной вазодилатации с аденозином, отражает микроваскулярные изменения коронарной циркуляции и может увеличивать риск ИБС у гипертонических пациентов независимо от стеноза эпикардиальных артерий [39]. Установлено, что уменьшение миокардиального перфузионного резерва ассоциировано с сужением ретинальных артерий. Эта связь независима от возраста, пола и этнической принадлежности, но не от факторов кардиоваскулярного риска и наблюдалась только у пациентов без коронарной кальцификации. Исследования ясно показывают, что сосуды сетчатки, которые могут быть исследованы неинвазивно и коронарная микроциркуляция имеют сходные изменения на ранних стадиях сосудистого повреждения [39].

Ограничением многих проспективных исследований, проведенных в этой области, является тот факт, что в них были включены только пациенты среднего и пожилого возраста, хотя связь гипертонической ретинопатии, АД и сердечно-сосудистого риска была более значительна в молодой популяции [23].

Несколько экспериментальных работ и клинических исследований показали, что симптомы ГР регрессируют при контроле АД [40-43]. Неясно, имеют ли антигипертензивные препараты прямое положительное влияние на микроваскулярную структуру сетчатки или только посредством снижения АД. По результатам небольшого исследования (28 пациентов с мягкой АГ были рандомизированы в группы эналаприла и гидрохлортиазида) показано уменьшение опалесценции стенки артериолы сетчатки после 26 недель терапии эналаприлом при отсутствии динамики в группе гидрохлортиазида [44]. Однако нет данных проспективных

контролируемых исследований, что специфическое уменьшение симптомов ГР также снижает сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Остается открытым вопрос — можно ли считать регресс симптомов ГР критерием эффективности антигипертензивной терапии?

Таким образом, симптомы гипертонической ретинопатии являются общими и коррелируют с повышенным АД [45]. Современные исследования показывают, что некоторые из этих симптомов (такие как ретинальные геморрагии, микроаневризмы, ватные очаги) являются предикторами инсульта и смерти от инсульта независимо от повышения АД и других факторов риска. Существует связь ГР с поражением других органов-мишеней. Однако оценка микроваскулярных изменений сетчатки посредством прямой офтальмоскопии в рутинной клинической практике может быть лимитирована большой вариабельностью данных. По существу, офтальмоскопия без использования цифровых технологий по оценке диаметра сосудов является качественной, описательной, субъективной методикой. Именно с этим, по-видимому, и связано то большое количество разногласий и разночтений по оценке роли ГР в диагностике поражений органов-мишеней при АГ и стратификации сердечно-сосудистого риска.

Европейские эксперты видят выход из ситуации в разработке более специфических объективных методов исследования, например, цифровой фотографии сетчатки

с полуавтоматизированными программами для количественной оценки геометрии и топологических свойств артериолярного и веноулярного дерева. Однако использование этого метода ограничивается пока исследовательской деятельностью [38,45].

Следовательно, необходим поиск чувствительных и информативных методов, которые могли бы помочь в ранней диагностике гипертонической ретинопатии, а также в контроле за эффективностью проводимой терапии. В настоящее время в офтальмологии существуют различные виды электроретинографических и психофизических методов исследования, которые позволяют выявить начальные, доклинические функциональные симптомы нарушения ретинальной перфузии [46–48].

Заключение

Существующая несогласованность в определении органа зрения как органа-мишени при АГ диктует необходимость продолжения исследований в этой области. Необходимо получить ответ на вопрос — правомерно ли исключение органа зрения из списка органов-мишеней при АГ? Смогут ли функциональные методы исследования органа зрения выявить специфические, зависящие от степени тяжести АГ изменения и динамику на фоне терапии? Могут ли функциональные офтальмологические методы исследования служить критерием эффективности антигипертензивной терапии? На этот вопрос должны ответить дальнейшие исследования.

Литература

- Guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee 2007. European Society of Hypertension/European Society of Cardiology. *J Hypertens* 2007;25:1105–1187.
- National guidelines for diagnosis and treatment of hypertension. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2008; 7(6) Приложение 2: 1–32. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6) Приложение 2: 1–32).
- Guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee 2003. European Society of Hypertension/European Society of Cardiology. *J Hypertens* 2003;21:1011–1053.
- Cuspidi C., Macca G., Salerno M. et al. Evaluation of target organ damage in arterial hypertension: which role for qualitative funduscopic examination? *Ital Heart J* 2001; 2: 702–706.
- Wong T.Y., Klein R., Sharrett A.R. et al., ARIC Investigators. Atherosclerosis Risk in Communities Study. Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Lancet* 2001; 358:1134–1140.
- Wong T.Y., Klein R., Sharrett A.R. et al. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA* 2002; 287: 1153–1159.
- Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al., for the National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560–2571.
- Keith N.M., Wagener H.P., Barker N.W. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci* 1939;197:332–343.
- Hayreh S.S., Servais G.E. Retinal hemorrhages in malignant arterial hypertension. *Int Ophthalmol* 1988;12(2)137–145
- Pache M., Kube T., Wolf S., Kutschbach P. Do angiographic data support a detailed classification of hypertensive fundus changes? *J Hum Hypertens* 2002;16:405–410.
- Jampol L.M. Pathophysiology of hypertensive retinopathy. *Ophthalmology* 1982;89:1132–1145.
- Dimmitt S.B., West J.N., Eames S.M. et al. Usefulness of ophthalmoscopy in mild to moderate hypertension. *Lancet* 1989;1:1103–1106.
- Wong T.Y., Klein R., Sharrett A.R. et al. The prevalence and risk factors of retinal microvascular abnormalities in older people: the Cardiovascular Health Study. *Ophthalmology* 2003;110:658–666.
- Couper D.J., Klein R., Hubbard L.D. et al. Reliability of retinal photography in the assessment of retinal microvascular characteristics: the Atherosclerosis Risk in Community Study. *Am J Ophthalmol* 2002; 133:78–88.
- Wang J.J., Mitchell P., Leung H. et al. Hypertensive retinal vessel wall signs in a general older population: the Blue Mountains Eye Study. *Hypertension* 2003;42:534–541.
- Klein R., Klein B.E., Moss S.E., Wang Q. Hypertension and retinopathy, arteriolar narrowing, and arteriovenous nicking in a population. *Arch Ophthalmol* 1994;112:92–98.
- Klein R., Sharrett A.R., Klein B.E. et al. Are retinal arteriolar abnormalities related to atherosclerosis? the atherosclerosis risk in communities study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20: 1644–50.
- Sharp P.S., Chaturvedi N., Wormald R. et al. Hypertensive retinopathy in Afro-Caribbeans and Europeans: prevalence and risk factor relationships. *Hypertension* 1995;25:1322–1325.
- Stolk R.P., Vingerling J.R., de Jong P.T. et al. Retinopathy, glucose, and insulin in an elderly population: the Rotterdam Study. *Diabetes* 1995;44:11–15.
- Yu T., Mitchell P., Berry G. et al. Retinopathy in older persons without diabetes and its relationship to hypertension. *Arch Ophthalmol* 1998;116:83–89.
- Wong T.Y., Hubbard L.D., Klein R. et al. Retinal microvascular abnormalities and blood pressure in older people: the Cardiovascular Health Study. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1007–1013.
- Sharrett A.R., Hubbard L.D., Cooper L.S. et al. Retinal arteriolar diameters and elevated blood pressure: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol* 1999;150:263–270.
- Born B.J., Hulsman A. A., Hoekstra. B. L. et al. Value of routine funduscopy in patients with hypertension: systematic review. *BMJ* 2005; 331(73):1136–1142.
- Goto I., Katsuki S., Ikui H. et al. Pathological studies on the intracerebral and retinal arteries in cerebrovascular and noncerebrovascular diseases. *Stroke* 1975;6:263–269.
- Schneider R., Rademacher M., Wolf S. Lacunar infarcts and white matter attenuation: ophthalmologic and microcirculatory aspects of the pathophysiology. *Stroke* 1993;24:1874–1879.
- Wong T.Y., Klein R., Sharrett A.R. et al. Cerebral white matter lesion, retinopathy and incident clinical stroke. *JAMA* 2002;288:67–74.
- Wong T.Y., Klein R., Sharrett A.R. et al. Retinal microvascular abnormalities and cognitive impairment in middle-aged persons: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke* 2002;33:1487–1492.
- Wong T.Y., Mosley T.H. Jr., Klein R. et al. Retinal microvascular changes and MRI signs of cerebral atrophy in healthy, middle-aged people. *Neurology* 2003;61:806–811.

29. Nakayama T., Date C., Yokoyama T. et al. A 15.5-year follow-up study of stroke in a Japanese provincial city: the Shibata Study. *Stroke* 1997;28:45-52.
30. Gillum R.F. Retinal arteriolar findings and coronary heart disease. *Am Heart J* 1991;122:262-263.
31. Duncan B.B., Wong T.Y., Tyroler H.A. et al. Hypertensive retinopathy and incident coronary heart disease in high risk men. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1002-1006.
32. De Leonardis V., Becucci A., De Scalzi M., Cinelli P. Low incidence of cardiac hypertrophy in essential hypertensives with no retinal changes. *Int J Cardiol* 1992;35: 95-9.
33. Saitoh M., Matsuo K., Nomoto S. et al. Relationship between left ventricular hypertrophy and renal and retinal damage in untreated patients with essential hypertension. *Intern Med* 1998;37: 576-80.
34. Biesenbach G., Zazgornik J. High prevalence of hypertensive retinopathy and coronary heart disease in hypertensive patients with persistent microalbuminuria under short intensive antihypertensive therapy. *Clin Nephrol* 1994;41: 211-8.
35. Pontremoli R., Sofia A., Ravera M. et al. Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in essential hypertension: the MAGIC Study. *Microalbuminuria: a Genoa investigation on complications. Hypertension* 1997;30: 1135-43.
36. Wong T.Y., Klein R., Duncan B.B. et al. Racial differences in the prevalence of hypertensive retinopathy. *Hypertension* 2003;41: 1086-91.
37. Ikram M.K., de Jong F.J., Vingerling J.R. et al. Are retinal arteriolar or venular diameters associated with markers for cardiovascular disorders? The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45: 2129-34.
38. Wang J.J., Lew G., Klein R. et al. Retinal vessel diameter and cardiovascular mortality: pooled data analysis from two older populations. *European Heart J* 2007;28(16): 984-992.
39. Wang L., Wong T.Y., Sharret A.R. et al. Relationship between retinal arteriolar narrowing and myocardial perfusion: multiethnic study of atherosclerosis. *Hypertension* 2008;51:119-126.
40. Bock K.D. Regression of retinal vascular changes by antihypertensive therapy. *Hypertension* 1984;6:111-158.
41. Hamada Y., Niisato E., Otori T. et al. Ocular fundus changes in malignant or precocious stroke-prone spontaneously hypertensive rats after administration of antihypertensive drugs. *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl* 1995;22:132-133.
42. Morishita R., Higaki J., Nakamura F. et al. Regression of hypertension-induced vascular hypertrophy by an ACE inhibitor and calcium antagonist in the spontaneously hypertensive rat. *Blood Press Suppl* 1992;3:41-47.
43. Dahlof B., Stenkula S., Hansson L. Hypertensive retinal vascular changes: relationship to left ventricular hypertrophy and arteriolar changes before and after treatment. *Blood Press* 1992;1:35-44.
44. Dahlof B., Pennert K., Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients – A metaanalysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992; 5: 95–110.
45. Schmieder R.E. Hypertensive retinopathy: a window to vascular remodelling in arterial hypertension. *Hypertension*. 2008. 51(1): 43-44/
46. Shamshinova A.M., Arakelian M.A., Rogova S.Iu. et al. Classification of the forms of hypertensive retinopathy on the basis of estimation of the bioelectrical retinal potential and contrast sensitivity. *Vestn Oftalmol* 2007;123(1):24-8. Russian (Шамшинова А.М., Аракелян М.А., Рогова С.Ю. и др. Классификация форм гипертонической ретинопатии на основе биоэлектрического потенциала сетчатки и контрастной чувствительности. *Вестник офтальмологии* 2007;1:24-29).
47. Zadionchenko V.S., Shamshinova A.M., Adasheva T.V., Arakelyan M.A. Is the eye target organ for hypertension? *Sistemnye gipertenzii* 2008; 4: 52-59. Russian (Задюченко В.С., Шамшинова А.М., Адашева Т.В., Аракелян М.А. Является ли глаз органом-мишенью при артериальной гипертонии? *Системные гипертонии* 2008; 4: 52-59).
48. Adasheva T.V., Zadionchenko V.S., Shamshinova A.M., Arakelyan M.A. Functional status of the retina – a criterion for the effectiveness of antihypertensive therapy. *Sistemnye gipertenzii* 2009;1:45-49. Russian (Адашева Т.В., Задюченко В.С., Шамшинова А.М., Аракелян М.А. Функциональное состояние сетчатки – критерий эффективности антигипертензивной терапии. *Системные гипертонии* 2009;1:45-49).

Поступила 01.06.2010

Принята в печать 18.10.2010