

# Возможности калибromетрии сосудов сетчатки у больных артериальной гипертензией



Н. С. Семенова



В. С. Акопян



И. В. Филоненко

ГУНУ Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия  
ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Цель.** Оценка информативности разработанного авторами метода калибromетрической оценки сосудов сетчатки (СС) для выявления гипертонической ангиопатии.

**Методы.** В исследование вошло 146 человек (292 глаза) с артериальной гипертензией (АГ). Всем проводилось фотографирование глазного дна с последующим калибromетрическим анализом. Оригинальный метод калибromетрии, предложенный авторами, основывается на полностью автоматизированном распознавании СС с расчетом центральных артериолярного и веноулярного эквивалентов сетчатки (central retinal arteriolar equivalent — CRAE, central retinal venular equivalent — CRVE) и артериовенозного соотношения (AVR — arterio-venous ratio). Предварительно производилась оценка воспроизводимости, чувствительности и специфичности метода.

**Результаты.** Метод калибromетрии СС показал себя как хорошо воспроизводимый. Чувствительность и специфичность метода составили 74% и 80,77%, соответственно. Сравнение с офтальмоскопической оценкой калибра СС позволяет делать вывод о лучшей прогностической силе метода калибromетрии (AUC 0,85 и 0,903, соответственно). Выявлено сужение артериол и уменьшение AVR с возрастом и ростом среднего артериального давления (АД). Веноулы имеют тенденцию к сужению с возрастом, связанного с АД увеличения калибра венул выявлено не было.

**Заключение.** При анализе группы больных АГ метод калибromетрии СС показал себя как информативный. Полученные результаты согласуются с данными ряда крупных популяционных исследований.

**Ключевые слова:** сосуды сетчатки, калибromетрия, артериальная гипертензия

## ABSTRACT

N. S. Semenova, V. S. Akopyan, I. V. Filonenko

Retinal vessels caliber assessment in patients with arterial hypertension

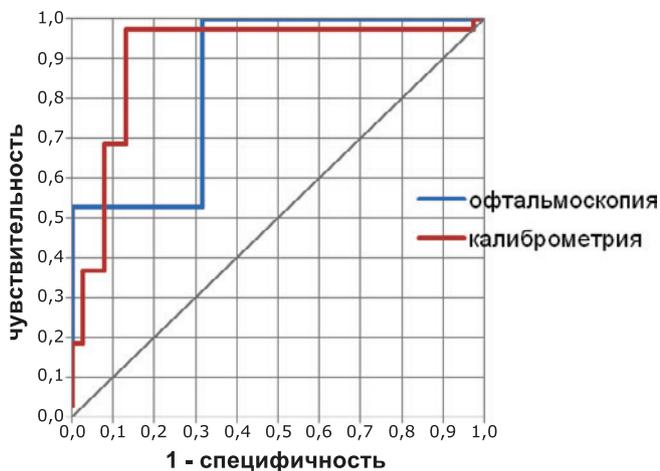
**Purpose:** To evaluate the diagnostic capability of automated retinal vessels (RV) caliber estimation for hypertensive angiopathy.

**Methods:** This study included 146 patients (292 eyes) with arterial hypertension. All the subjects underwent fundus photography and RV caliber estimation. The latter was performed using newly developed computer-based method for automated vessel detection and central retinal arteriolar and venular equivalents determination (CRAE & CRVE). Sensitivity, specificity, and reproducibility of the method were estimated.

**Results:** The method of RV caliber assessment showed good reproducibility. The overall specificity and sensitivity were 74% and 80.77%, respectively. Computer-based method of retinal vascular caliber assessment revealed higher predictive value comparing with ophthalmoscopic assessment (AUC = 0.903 and 0.85, respectively). Retinal arteriolar and venular caliber and AVR tend to decrease with age. Higher blood pressure is associated with narrower retinal arterioles.

**Conclusion:** Novel method of RV caliber estimation demonstrated high information value. These findings are in good agreement with data from major population-based studies.

**Key words:** retinal vessels, caliber assessment, hypertensive angiopathy



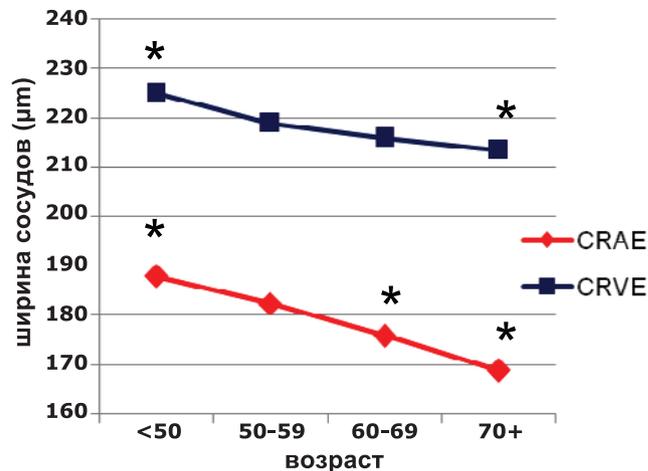
**Рисунок 1.** Характеристические кривые определения AVA методами офтальмоскопии и калиброметрии.

Неконтролируемое артериальное давление (АД) является главной причиной таких сердечно-сосудистых осложнений как инфаркт и инсульт. При стратификации риска осложнений у больных АГ учитывается наличие поражений органов-мишеней, в том числе сосудов сетчатки (СС). В 2007 г. генерализованное и локальное сужение артерий сетчатки было исключено из списка поражений органов-мишеней, ввиду неточности и вариабельности результатов офтальмоскопической оценки [1]. Однако факт взаимосвязи АГ и генерализованного сужения СС был неоднократно подтвержден патоморфологически. Создание точного и воспроизводимого метода калиброметрии СС могло бы существенно упростить задачу офтальмологов и помочь кардиологам выявить среди больных АГ пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, подобный диагностический метод помог бы изучить ангиоархитектонику сетчатки при ряде глазных и системных заболеваний, позволяя косвенно судить об изменениях гемодинамики.

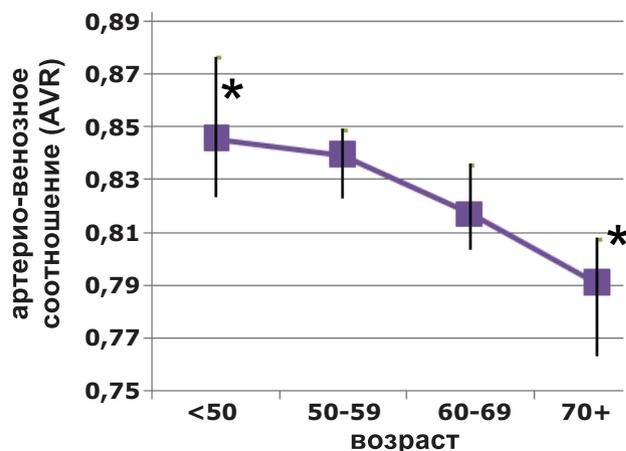
Целью исследования является оценка информативности разработанного авторами метода калиброметрической оценки СС для выявления гипертонической ангиопатии. Для достижения цели следовало предварительно оценить чувствительность, специфичность и воспроизводимость разработанного метода калиброметрии. Далее в группе больных АГ производился анализ калибра СС.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

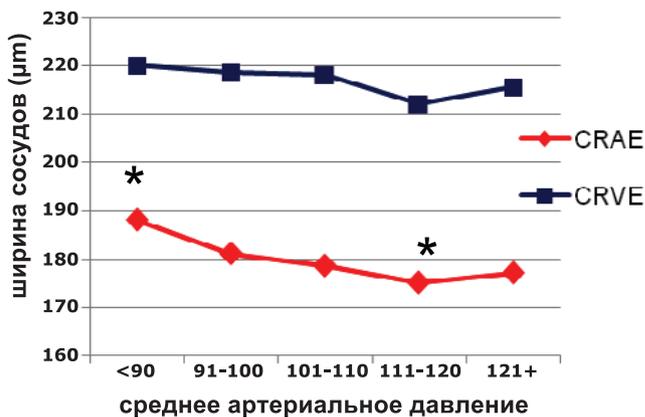
Всего в исследовании участвовали 146 человек (292 глаза) с первичной АГ, из них 67 мужчин (45,9%), возраст участников составил 62,5 (53,25-68,5) года. Для выявления связи калибра СС с возрастом участники были распределены на 4 группы согласно возрасту (табл. 1). Дополнительно была отобрана группа здоровых добровольцев, сопоставимая по полу и возра-



**Рисунок 2.** Значение CRAE и CRVE в разных возрастных группах.



**Рисунок 3.** Значение AVR в разных возрастных группах.



**Рисунок 4.** CRAE и CRVE при различных значениях среднего АД.

сту: 19 человек (38 глаз), из них 63,2% мужчины (n=12) в возрасте 59 (55,5-63) лет.

Для каждого пациента рассчитывалось среднее АД по формуле: среднее АД =  $1/3\text{САД} + 2/3\text{ДАД}$ , где САД — среднее систолическое АД, ДАД — среднее диастоли-

**Таблица 1.** Распределение группы больных АГ по возрасту

	< 50 лет	50-59 лет	60-69 лет	70 +
Численность/кол-во глаз	28/56	64/128	39/78	15/30
Мужчин/женщин	18/10	25/39	14/25	10/5
Среднее АД	91,7 (111,7-115)	98,3 (100-103,3)	100 (103,3-105)	96,7 (100-106,7)

**Таблица 2.** Распределение группы больных АГ в зависимости от среднего АД

	<90	91-100	101-110	111-120	120+
Численность/кол-во глаз	19/38	38/76	36/72	32/64	21/42
Мужчин/женщин	7/12	16/22	18/18	13/19	13/8
Возраст	59 (55-68,25)	63,5 (57,25-67)	62 (52-67,5)	64,5 (59,75-66)	60 (54-68,5)

**Таблица 3.** Внутрииндивидуальная и межиндивидуальная вариация калиброметрических измерений в группе исследования

		Внутрииндивидуальная вариация		Межиндивидуальная вариация
		Оператор 1	Оператор 2	
CRAE	Коэффициент корреляции	0,947	0,964	0,944
	Разность между измерениями	-0,2 ± 5,31	0,15 ± 4,11	-0,2 ± 5,2
CRVE	Коэффициент корреляции	0,9	0,896	0,84
	Разность между измерениями	0,25 ± 4,69	-0,3 ± 5,37	-0,55 ± 6,28

ческое давление за последние 3 измерения. Для выявления зависимости калибра СС от величины АД больные были распределены на группы в соответствии со средним АД (табл. 2).

Калиброметрический анализ проводился с помощью авторской методики, основывающейся на полностью автоматизированном анализе цифровых фотографий глазного дна. Фотографирование проводилось после проведения медикаментозного мидриаза (1% раствор тропикамида) в режиме 45° с центрацией на диск зрительного нерва (ДЗН) с помощью фундус-камеры (Zeiss Visucam C NM, Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, USA). Полученные изображения загружались в программу, производилось распознавание границ СС и выполнялся расчет их диаметров. Анализ калибра СС производился в кольцевой зоне вокруг ДЗН, очерченной окружностями с радиусом 1 и 1,5 диаметра ДЗН. Измерения производились с применением модифицированных формул Knudtson, позволяющих рассчитывать центральные артериальный и венозный эквиваленты сетчатки (CRAE и CRVE) [2]. В программу заложена компенсация ошибки рефракции по Ven-

net, при этом диаметр ДЗН считался равным 1850 μm [3]. Артерио-венозное соотношение (AVR) рассчитывалось как отношение CRAE к CRVE.

Разработанная программа полностью автоматизирована, при загрузке одного и того же изображения получается одинаковый результат калиброметрии. Вариабельность измерений возникает на этапе получения фотографии глазного дна. Для оценки воспроизводимости метода вычислялись внутрииндивидуальная (измерения одного оператора) и межиндивидуальная (измерения разных операторов) вариабельности измерений по методу Блэнда-Алтмана. Было выбрано 10 пациентов из группы «здоровых» и 10 из группы больных АГ, каждому в один день с разницей в 15-30 минут производилось фотографирование одного глаза двумя операторами. Каждый оператор делал по 2 фотографии. При исследовании межиндивидуальной вариабельности учитывались только первые фотографии.

Для расчета чувствительности и специфичности метода сравнение производилось с результатами офтальмоскопии, являющейся «золотым стандартом»

оценки СС. Фотографии здоровых добровольцев были объединены с произвольно отобранными 38 фотографиями из группы АГ и маскированы. Сначала путем последовательного просмотра всех 76 фотографий оператор определял артерио-венозное соотношение. Затем для всех изображений проводилась программная калиброметрия, определялись параметры CRAE и CRVE, рассчитывался параметр AVR. Значение AVR ниже 0,67 (соответствует соотношению 2:3) считалось генерализованным сужением СС. Для сравнения двух методов — визуальная оценка и автоматизированная калиброметрия СС — были построены характеристические ROC-кривые по результатам измерения параметра AVR с вычислением площади под кривой (AUC).

Статистическая обработка производилась с помощью пакета программ StatSoft® STATISTICA® 8.0 и Microsoft® Office Excel 2007. Результаты измерений представлены в виде «медианы (25-й — 75-й процентиля)». Для сравнения групп применялся критерий Крускала-Уоллиса, для последующего попарного сравнения — критерий Данна. Для поиска корреляционных зависимостей использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты измерения внутрииндивидуальной и межиндивидуальной вариаций представлены в таблице 3. Во всех случаях коэффициенты корреляции весьма высоки. Средняя разность между измерениями не превышает 0,55  $\mu\text{m}$  при небольших стандартных отклонениях. Анализ показал отсутствие зависимостей между разностями измерений и результатами измерения операторами. Метод калиброметрии показал себя как хорошо воспроизводимый, результаты измерений, производимых одним и разными операторами, согласовывались друг с другом.

Чувствительность и специфичность метода калиброметрии составили 74% и 80,77%, соответственно. Вероятность болезни при положительном диагнозе — 88,1%, что является неплохим результатом, однако вероятность болезни при отрицательном диагнозе составила 38,24%. На наш взгляд, данные вычисления не несут истинной характеристики метода, поскольку офтальмоскопическая оценка диаметра СС обладает большой вероятностью ошибки и применяется в качестве «золотого стандарта» только по причине отсутствия других простых методов определения артерио-венозного соотношения. Кроме того, анализ литературы показал, что у всех исследователей, рассчитывавших AVR с помощью автоматизированных алгоритмов, значение показателя редко опускалось ниже 0,7 даже среди больных АГ, а, следовательно, «нормативное» значение 0,67 неприменимо для метода калиброметрии [4-10]. За счет этого происходит увеличение ложноотрицательных результатов при сравнении

Н. С. Семенова и др.

Возможности калиброметрии сосудов...

ООО «Трансконтакт» (495) 605-39-38  
ООО «Дубна-Биофарм» (495) 921-36-97

### ACRYSTYLE

Мягкие  
интраокулярные  
линзы



### КСЕНОПЛАСТ

Коллагеновый  
антиглаукоматозный дренаж  
и материалы для  
склеропластики



### ОКВИС

Протектор  
тканей глаза —  
глазные капли



### ЛОКОЛИНК

Аппарат для  
фототерапии  
роговицы  
методом  
локального  
кросслинкинга



❁ БИОСОВМЕСТИМОСТЬ

❁ БЕЗОПАСНОСТЬ

❁ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

с офтальмоскопией. На рисунке 1 представлены ROC-кривые для артерио-венозного соотношения, оцененного при офтальмоскопии и с помощью метода калиброметрии. AUC составила 0,85 и 0,903, соответственно, что позволяет делать вывод о большей прогностической силе метода калиброметрии.

Значение CRAE в группе составило 180 (172,75–186)  $\mu\text{m}$ , CRVE — 218 (215–220)  $\mu\text{m}$ , AVR — 0,82 (0,80–0,85)  $\mu\text{m}$ . Значения среди мужчин: 179 (175–183)  $\mu\text{m}$ , 216 (212–219)  $\mu\text{m}$  и 0,83 (0,82–0,85)  $\mu\text{m}$ , соответственно. Те же калиброметрические параметры у женщин равнялись 180 (175–185,75)  $\mu\text{m}$ , 217 (214–220)  $\mu\text{m}$  и 0,82 (0,79–0,85)  $\mu\text{m}$ . Статистически значимой разницы между мужчинами и женщинами выявлено не было.

В исследовании диаметр СС уменьшался с возрастом. Статистически значимые различия по значению CRAE были выявлены между группами пациентов младше 50 лет, 60–69 лет и старше 70 (рис. 2). Для параметра CRVE значимые различия обнаружены между самой старшей и самой младшей группами. Обнаружена значимая корреляция эквивалентов CRAE и CRVE с возрастом ( $r = -0,813$  и  $r = -0,779$ ,  $p < 0,001$ ). Значение AVR снижалось с возрастом. Статистическая разница выявлена между группой младше 50 и группой старше 70 лет (рис. 3).

Значение CRAE имело тенденцию к снижению с ростом среднего АД. Статистическая разница выявлена между группами со средним АД менее 90 мм рт. ст. и группой с АД от 111 до 120 мм рт. ст. Несмотря на то, что CRVE имел тенденцию к уменьшению

с ростом АД, статистически значимой разницы между группами выявлено не было. Это подтверждает теорию о том, что АД мало влияет на калибр венул сетчатки. При сравнении группы больных со средним АД от 111 до 120 мм рт.ст. с группой больных с АД более 121 мм рт.ст. обнаружено, пусть и статистически незначимое, увеличение калибра СС у больных с экстремально высокими цифрами АД (более 121 мм рт.ст.) (рис. 4). Параметр AVR также имел тенденцию к снижению с ростом АД. Статистическая разница выявлена между группами со средним АД менее 90 мм рт.ст. и АД от 111 до 120 мм рт.ст.

Таким образом, при анализе группы больных АГ метод калиброметрии СС показал себя как информативный. Выявлено сужение артериол и уменьшение AVR с возрастом и ростом среднего АД. Венулы имеют тенденцию к сужению с возрастом, однако связанного с АД увеличения калибра венул выявлено не было. Обнаружена тенденция к увеличению диаметра СС при экстремально высоких цифрах АД, однако статистический анализ не подтвердил данного изменения. Полученные результаты согласуются с данными ряда крупных популяционных исследований, проведенных за последние 20 лет [5–10]. Проспективное наблюдение за больными АГ позволит оценить прогностическое значение калиброметрии и определить, при каких значениях CRAE и CRVE пациент может быть отнесен к группе высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Виллевалде С.В. Рекомендации по артериальной гипертензии 2007: текст, контекст и размышления // Кардиология. – 2008. – № 2. – С.72–87.
2. Knudtson M.D., Lee K.E., Hubbard L.D., et al. Revised formulas for summarizing retinal vessel diameters // Curr. Eye Res. – 2003. – Vol. 27, № 3. – P. 143–149.
3. Bennett A.G., Rudnicka A.R., Edgar D.F. Improvements on Littmann's method of determining the size of retinal features by fundus photography // Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 1994. – Vol. 232, № 6. – P. 361–367.
4. Ikram M.K., de Jong F.J., Bos M.J., et al. Retinal vessel diameters and risk of stroke: the Rotterdam Study // Neurology. – 2006. – Vol. 66, № 9. – P. 1339–1343.
5. Leung H., Wang J.J., Rochtchina E., et al. Relationships between age, blood pressure, and retinal vessel diameters in an older population // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2003. – Vol. 44, № 7. – P. 2900–2904.
6. Nguyen T.T., Wang J.J., Wong T.Y. Retinal vascular changes in pre-diabetes and prehypertension: new findings and their research and clinical implications // Diabetes Care. – 2007. – Vol. 30, № 10. – P. 2708–2715.
7. Sun C., Wang J.J., Mackey D.A., et al. Retinal Vascular Caliber: Systemic, Environmental, and Genetic Associations // Surv. Ophthalmol. – 2009 – Vol.54, № 1. – P.74–95.
8. Wong T.Y., Islam F.M., Klein R., et al. Retinal vascular caliber, cardiovascular risk factors, and inflammation: the multiethnic study of atherosclerosis (MESA) // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2006. – Vol. 47, № 6. – P. 2341–2350.
9. Wong T.Y., Klein R., Klein B.E., et al. Retinal vessel diameters and their associations with age and blood pressure // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2003. – Vol. 44, № 11. – P. 4644–4650.
10. Wong T.Y., McIntosh R. Systemic associations of retinal microvascular signs: a review of recent population-based studies // Ophthalmic. Physiol. Opt. – 2005. – Vol. 25, № 3. – P. 195–204.

ИЗДАНИЕ МОСКОВСКОГО НАУЧНОГО ОБЩЕСТВА ОФТАЛЬМОЛОГОВ

# ПОЛЕ ЗРЕНИЯ