На правах рукописи

КОЛЕНКО ОЛЕГ ВЛАДИМИРОВИЧ

СИСТЕМА ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ РЕТИНАЛЬНЫХ СОСУДИСТЫХ РАССТРОЙСТВ У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ

14.01.07 – глазные болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в Хабаровском филиале ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России

Научные консультанты: Сорокин Евгений Леонидович
доктор медицинских наук, профессор

Чижова Галина Всеволодовна
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: Сидоренко Евгений Иванович
член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Файзрахманов Ринат Рустамович
доктор медицинских наук, заведующий центром офтальмологии ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Куликов Алексей Николаевич
доктор медицинских наук, полковник медицинской службы, начальник кафедры офтальмологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Ведущая организация: ФГБНУ «НИИ глазных болезней» Минздрава России

Защита диссертации состоится 27 апреля 2020 года в 14-00 часов на заседании диссертационного совета Д.208.014.01 при ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России по адресу: 127486, Москва, Бескудниковский бульвар, дом 59А.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России по адресу: 127486, Москва, Бескудниковский бульвар, дом 59А.

Автореферат разослан «___» _____ 2020 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета,
доктор медицинских наук И.А. Мушкова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В последние годы отмечено повышение частоты формирования сосудистой ретинальной патологии. Особенно это проявляется у женщин в возрастной группе от 40 лет и выше (Астахов Ю. С. с соавт., 2004; Щуко А. Г. с соавт., 2014). В структуре сосудистой ретинальной патологии превалируют окклюзии центральной вены сетчатки (ЦВС) и ее ветвей, посттромботическая ретинопатия (Тульцева С. Н. с соавт., 2009). Их лечение далеко не всегда позволяет восстановить сниженные зрительные функции. В связи с этим, проблема прогнозирования риска развития сосудистой ретинальной патологии приобретает особую важность.

Преэклампсия, возникшая во время беременности, является одним из факторов риска формирования системной сосудистой патологии, острых сосудистых катастроф (McDonald S. D. et al., 2008; Воробьева Е. Н. с соавт., 2010; Вериго Я. И. с соавт., 2014). В общей популяции беременных частота преэклампсии высока и варьирует от 12 до 19% (Саркисова Л. А. с соавт., 2013; Lambert G., 2014).

В основе полиорганных расстройств, характерных для преэклампсии, лежит формирование системной эндотелиальной дисфункции (ЭД). Она проявляется ангиоспазмом вследствие чрезмерной выработки эндотелина-1, приводя к снижению тканевой перфузии и формированию тканевой гипоксии (Киселева Н. И., 2006; Сухих Г. Т. с соавт., 2009; Сергеева О. Н., 2018).

К настоящему времени доказано, что ЭД, возникающая при преэклампсии, способна сохранятся в течение многих лет, являясь основной причиной формирования системных сосудистых расстройств. Последние могут развиваться не только в ближайшие, но и в отдаленные периоды после родов (Chambers J. C. et al., 2001; Sattar N. et al., 2003; Сухих Г. Т. с соавт., 2008; Сергеева О. Н. с соавт., 2015).

Доказана ведущая роль ЭД в формировании сосудистой ретинальной

патологии (Haefliger I. O. et al., 1993; Bukley C. et al., 2002; Chauban B. C. et al., 2004; Haufschild T. et al., 2004; Тульцева С. Н., 2009; Курышева Н. И. с соавт., 2015; Астахов Ю. С. с соавт., 2016).

Поскольку сосудистый эндотелий глаза играет важную роль: формирует внутренний гемато-офтальмический барьер, регулирует тонус сосудов сетчатки и хориоидеи, соответственно, при ретинальном ангиоспазме повышается риск острого нарушения кровообращения в ретинальных сосудах, формируется ретинальная гипоксия с транссудативным либо ишемическим макулярным отеком (Штерн Л. С., 1968; Ухина Т. В., 1986; Сидоренко Е. И., 1995; Морозов В. И. с соавт., 2002; Володин П. Л. с соавт., 2019). Ввиду формирования ЭД после перенесенной преэклампсии вполне возможно развитие сосудистых ретинальных расстройств. Об этом свидетельствуют отдельные высказывания (Gass D. M. et al., 1985; Brancato R. et al., 1987; Prado R. S. Do et al., 2002), но проблема до сих пор остается неисследованной.

Уместно также предположить, что с повышением возраста пациенток, перенесших ранее преэклампсию, риск формирования у них ретинальных сосудистых расстройств может существенно возрастать под влиянием развития дополнительной соматической патологии, негативных условий внешней среды (Курочка М. П., 2013; Фаррахова К. Л. с соавт., 2018).

Поскольку вполне вероятно негативное влияние преэклампсии на состояние сосудов глаза, а ее частота достаточно велика, ряд офтальмологов стали приходить к пониманию того, что беременным женщинам с преэклампсией необходимо обязательно выполнять офтальмологическое обследование (Арабаджанян С. И., Анжелова Д. В., Полунина Е. Г. с соавт., 2018; Трубилин В. Н., Полунина Е. Г. с соавт., 2018).

Учитывая вероятный повышенный риск формирования сосудистой ретинальной патологии у женщин, перенесших преэклампсию вследствие системной ЭД, высокая актуальность данных исследований очевидна.

В клинической медицине последних лет все активнее появляются исследования по прогнозированию риска формирования той или иной патологии.

В офтальмологии, в частности, имеются работы по прогнозированию риска сосудистой патологии сетчатки, острого приступа глаукомы, макулярного отека после факоэмульсификации катаракты (Марченко А. Н., 2012; Веселовская Н. Н., 2013; Помыткина Н. В., 2013; Руденко В. А., 2013).

Подобная направленность представляется нам перспективной и актуальной. Между тем, исследование возможностей прогнозирования риска ретинальных сосудистых расстройств у женщин, перенесших беременность, осложненную преэклампсией, до сих пор не проводились.

Полученные сведения, на наш взгляд, могут иметь важное практическое значение, поскольку позволят не только выделить среди беременных с преэклампсией группу риска формирования сосудистой ретинальной патологии, но и создать патогенетически ориентированную систему лечебно-профилактических мероприятий.

Целью исследования явилась разработка системы прогнозирования и профилактики сосудистых ретинальных расстройств у женщин после перенесенной преэклампсии на основе выявления высокоинформативных диагностических критериев, позволяющих ранжировать пациенток по степени риска их развития, для своевременного осуществления комплекса лечебно-профилактических мероприятий.

Для достижения цели были поставлены следующие **задачи**:

1. На основании изучения частоты и структуры сосудистой ретинальной патологии в отдаленном постродовом периоде у женщин с преэклампсией и физиологическим течением беременности оценить патологическое влияние преэклампсии на орган зрения.

2. На основании изучения частоты и структуры сопутствующей системной сосудистой патологии у женщин после перенесенной преэклампсии выяснить ее влияние на формирование сосудистой ретинальной патологии в отдаленном постродовом периоде.

3. На основании исследования содержания маркеров эндотелиальной дисфункции, продуктов свободнорадикального окисления в слезной жидкости и

плазме крови в период беременности и после родов провести оценку их роли в формировании сосудистой ретинальной патологии у женщин после перенесенной преэклампсии.

4. На основании изучения состояния хориоидальной гемодинамики и макулярного кровотока, морфометрических показателей макулярной зоны у женщин в III триместре беременности, осложненной преэклампсией, выяснить наличие и степень их расстройств.

5. Исследовать взаимосвязь гемодинамических и морфометрических показателей макулярной зоны с выраженностью проявлений эндотелиальной дисфункции в регионарной сосудистой системе глаза в период беременности, осложненной преэклампсией, и после родов.

6. Создать научно обоснованную концепцию патогенеза формирования сосудистой ретинальной патологии в отдаленном постродовом периоде у женщин, перенесших преэклампсию.

7. На основе установленных прогностически неблагоприятных факторов разработать прогностический алгоритм выявления риска формирования сосудистой ретинальной патологии в различные сроки после перенесенной преэклампсии.

8. Разработать методы лечебной профилактики сосудистой ретинальной патологии у женщин, перенесших преэклампсию, на основе выявленных патогенетических закономерностей ее формирования.

9. Исследовать клиническую эффективность лечебно-профилактических мероприятий у женщин группы риска формирования сосудистой ретинальной патологии после перенесенной преэклампсии.

Научная новизна результатов исследования

1. Изучено влияние сопутствующей системной патологии, возраста беременной женщины, клинических вариантов течения преэклампсии на возникновение риска сосудистой ретинальной патологии, определены наиболее частые сроки ее формирования у женщин в постродовом периоде.

2. Исследованы закономерности хориоидальной гемодинамики и

макулярного кровотока у женщин при беременности, осложненной преэклампсией, выявлены их характерные особенности, создающие риск формирования сосудистой ретинальной патологии в послеродовом периоде.

3. Изучены морфометрические показатели макулярной зоны у женщин в период беременности, осложненной преэклампсией, выявлены закономерности их динамики в различные сроки после родов.

4. Исследованы биохимические показатели эндотелиальной дисфункции и свободнорадикального окисления в слезной жидкости и плазме крови; изучены их градации и наличие взаимосвязей с показателями хориоретинальной гемодинамики и морфометрическими параметрами макулярной зоны у женщин с преэклампсией в период беременности и после родов.

5. Создана концепция патогенеза формирования сосудистой ретинальной патологии у женщин, перенесших преэклампсию.

6. Выявлены предикторы риска формирования сосудистой ретинальной патологии у женщин, перенесших преэклампсию (организменные и внутриглазные).

7. Исследована эффективность профилактического лечения эндотелиальной дисфункции для улучшения хориоретинальной гемодинамики у женщин, составляющих группу риска формирования сосудистой ретинальной патологии после перенесенной преэклампсии.

Практическая значимость результатов исследования

1. Изучены частота и нозологическая структура сосудистой ретинальной патологии у женщин, перенесших преэклампсию, выявлены факторы риска ее формирования.

2. Разработаны три варианта прогностического алгоритма выявления риска формирования сосудистой ретинальной патологии у женщин, перенесших преэклампсию, отличающихся друг от друга различными наборами предикторов и ориентированных для использования в условиях специализированной офтальмологической клиники, офтальмологического кабинета поликлиники и женской консультации.

3. Предложен метод лечебной профилактики сосудистой ретинальной патологии в отдаленные сроки постродового периода у женщин, перенесших преэклампсию.

4. Предложен организационный алгоритм лечебно-диагностических мероприятий для женщин группы риска формирования сосудистой ретинальной патологии среди беременных с преэклампсией.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Преэклампсия повышает риск формирования сосудистой ретинальной патологии в отдаленном постродовом периоде в сравнении с физиологическим течением беременности.

2. Созданный на основе выявленных потенциальных предикторов прогностический алгоритм позволяет выявлять риск формирования сосудистой ретинальной патологии у женщин, перенесших преэклампсию, в сроки до 10 лет после родов.

3. Разработанный метод лечебной профилактики формирования сосудистой ретинальной патологии у женщин группы риска направлен на медикаментозную коррекцию эндотелиальной дисфункции с помощью систематических курсов антиагрегантных и антиоксидантных препаратов, что позволяет снизить риск ее формирования в отдаленном постродовом периоде.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на IX Съезде офтальмологов России (Москва, 2010); на 5-м Международном конгрессе Азиатско-Тихоокеанского витреоретинального общества (5th Asia-Pacific Vitreo-retina Society Congress) (Сингапур, 2010); на IX, XI, XVI, XVII Научно-практических конференциях «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии» (Москва, 2011, 2013; Санкт-Петербург, 2018; Сочи, 2019); на 11-м, 12-м, 14-м, 15-м, 18-м Конгрессах Европейского общества ретинальных специалистов «Евроретина» (EURETINA Congress) (Лондон, 2011, 2014; Милан, 2012; Ницца, 2015; Вена, 2018); на 6-м Всемирном конгрессе по

спорным вопросам офтальмологии (6th World Congress on Controversies in Ophthalmology) (Соренто, 2015); на 10-й Межрегиональной научно-практической конференции «Новые технологии диагностики и лечения заболеваний органа зрения в Дальневосточном регионе» (Хабаровск, 2015); на 123-м, 124-м, 125-м Международных конгрессах Французского общества офтальмологов (Congrès International de la Société Française d'Ophtalmologie) (Париж, 2017, 2018, 2019); на 36-м Конгрессе Европейского общества катарактальной и рефракционной хирургии (ESCRS Congress) (Вена, 2018); на XI Российском общенациональном офтальмологическом форуме (Москва, 2018); на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Лазерная интраокулярная и рефракционная хирургия» (Санкт-Петербург, 2019); на научно-клинической конференции ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (Москва, 2019).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 65 печатных работ, из них 14 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Получено 4 патента РФ на изобретения.

Внедрение результатов работы

Разработанные методики внедрены в практическую деятельность Хабаровского, Иркутского, Краснодарского, Новосибирского, Оренбургского, Чебоксарского филиалов ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. Материалы диссертационного исследования внедрены в научно-практическую и педагогическую деятельность кафедры офтальмологии, включены в материалы сертификационного цикла и цикла профессиональной переподготовки врачей-офтальмологов ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России и КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» министерства здравоохранения Хабаровского края.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 237 страницах печатного текста и включает введение, 6 глав: 1 глава – обзор литературы, 2 глава – материал и методы, 3-6 главы – результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Работа содержит 31 таблицу, 30 рисунков. Библиографический показатель включает 400 источников, из них 193 – российских, 207 – зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Работа проводилась в Хабаровском филиале ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, при сотрудничестве с КГБУЗ «Перинатальный центр» министерства здравоохранения (МЗ) Хабаровского края.

Максимальный период продолжительности исследования, включавшего 10 этапов, составил 17 лет (с 2002 по 2019 гг.).

Для осуществления данного исследования в 2002 году был заключен договор о научно-практическом сотрудничестве между ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России и КГБУЗ «Перинатальный центр» МЗ Хабаровского края. Согласно данному договору, всем женщинам с беременностью на фоне преэклампсии проводилось углубленное обследование в условиях Хабаровского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России.

На первом этапе для подтверждения актуальности данной проблемы был выполнен ретроспективный сравнительный анализ частоты и структуры сосудистой ретинальной патологии у женщин после физиологической беременности и после беременности, осложненной преэклампсией.

Второй этап исследования был посвящен вопросу возможного влияния возраста и кратности родов на риск формирования сосудистой ретинальной патологии у женщин с преэклампсией в постродовом периоде.

На третьем этапе исследования изучалось возможное влияние сопутствующей системной сосудистой патологии при беременности, осложненной преэклампсией, на состояние сетчатки.

На следующем, четвертом этапе проведено исследование роли ЭД регионарной сосудистой системы глаза у женщин при беременности, осложненной преэклампсией, выявление ее взаимосвязи с частотой развития сосудистой ретинальной патологии.

На пятом этапе исследовались состояние хориоретинальной гемодинамики, морфометрические особенности макулярной зоны у женщин при преэклампсии во время беременности и после родов.

На шестом этапе исследования изучались особенности коагуляционного гемостаза у женщин, чья беременность была осложнена преэклампсией.

На седьмом этапе были выявлены взаимосвязи между маркерами ЭД и свободнорадикального окисления (СРО) регионарной сосудистой системы глаза и состоянием хориоретинальной гемодинамики, объемом макулярной области, коагуляционным гемостазом у беременных женщин с преэклампсией. Суммируя полученные данные, была сформирована концепция патогенеза сосудистой ретинальной патологии у женщин после перенесенной преэклампсии.

На восьмом этапе были разработаны варианты прогностического алгоритма выявления риска формирования сосудистых ретинальных расстройств в различные сроки после родов у женщин, перенесших преэклампсию.

На девятом этапе было предложено профилактическое лечение для женщин, включенных в группу риска формирования сосудистой ретинальной патологии после перенесенной преэклампсии.

На завершающем десятом этапе исследования оценивалась клиническая эффективность систематических курсов профилактического лечения у женщин группы риска формирования сосудистой ретинальной патологии.

Общая совокупность пациенток, принимавших участие в различных этапах выполненного исследования, составила 459 человек.

По данным архивных материалов исследованы истории болезни 231

женщины с различными вариантами течения беременности, наблюдавшихся в КГБУЗ «Перинатальный центр» МЗ Хабаровского края.

Непосредственно клинический материал составили 228 женщин в период беременности: 128 женщин с беременностью, осложненной преэклампсией; 50 женщин с физиологическим течением беременности; а также 50 небеременных, соматически здоровых женщин.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинской декларацией (1964 г.), пересмотренной в 2000 г. (Эдинбург, Шотландия). От каждой пациентки было получено информированное согласие.

Использовались акушерские, офтальмологические, биохимические методы исследования.

Все беременные женщины проходили стандартное обследование в условиях женской консультации, необходимое при диспансерном наблюдении по поводу беременности.

Отбор пациенток в группу неосложненной беременности и группу с наличием преэклампсии выполнялся на основании заключений от врача акушера-гинеколога, строго после анализа комплекса данных лабораторных исследований, данных анамнеза, гинекологического осмотра и консультаций узких специалистов.

Степени тяжести преэклампсии идентифицировались, согласно ее общепринятой клинической классификации, предложенной Российской ассоциацией акушеров-гинекологов в соответствии с МКБ-10 (Киселева Н. И. с соавт., 2016), а также, в соответствии с требованиями Всемирной организации здравоохранения и клиническими рекомендациями, утвержденными Минздравом РФ 7 июня 2016 г. (Адамян Л. В. с соавт., 2016).

Стандартное офтальмологическое обследование, проводимое всем женщинам, включало комплекс клинических исследований: визометрию на фороптере «Huvitz», модель CCP-3100 (Япония), офтальмометрию и рефрактометрию на авторефрактометре «Canon», модель KR – 3000 A (Япония), ультразвуковую биометрию, А-метод (ультразвуковой сканер «Ultrasonic

biometer», модель 820, ультразвуковой датчик 10 МГц («Allergan-Humphrey», США)). Выполнялась также тонометрия глаза по Маклакову. Проводилась биомикроскопия переднего и заднего отрезков глазного яблока с помощью щелевой лампы «Opton», модель SL 120 (Германия) с 8-, 16-кратным увеличением и коаксиальным освещением. Осмотр глазного дна осуществлялся методом обратной офтальмоскопии с помощью налобного бинокулярного безрефлексного офтальмоскопа «OMEGA500» («Heine», Германия), а также бесконтактными линзами «VOLK Double Aspheric 20D» (США).

Морфометрические показатели макулярной области сетчатки оценивались с использованием оптического когерентного томографа (ОКТ) «CIRRUS HD OCT», модель 4000 («Carl Zeiss», Германия). Исследовались толщина фовеальной сетчатки (ТФС) и объем макулы (ОМ). Макулярный кровоток изучался с помощью оптического когерентного томографа с функцией ангиографии (ангио-ОКТ) «RTVue XR Avanti» («Optovue», США). С помощью протокола сканирования «HD Angio Retina 6*6» исследовались показатели общей плотности поверхностного сосудистого сплетения макулярной области (ОПС), плотности поверхностного сосудистого сплетения в фовеа (ФПС), плотности поверхностного сосудистого сплетения в парафовеа (ППС), площадь аваскулярной зоны (ПАЗ). Определялась субфовеальная толщина хориоидеи (СТХ) с использованием протокола сканирования «Retina Map», в ручном режиме оценивалась дистанция по вертикали от пигментного эпителия до границы склера/хориоидея. Методом цветного допплеровского картирования исследовалась линейная скорость кровотока (ЛСК) в задних коротких цилиарных артериях (ЗКЦА). Определялись: максимальная систолическая скорость (Vmax), конечная диастолическая скорость (Vmin), средняя скорость (Vmed), индекс резистентности или периферического сопротивления (RI), пульсационный индекс (PI). Для этого использовался многофункциональный ультразвуковой диагностический прибор «Logiq e» («General Electric», США), линейный мультичастотный датчик от 4 до 12 МГц.

Определение уровня эндотелина-1 в образцах слезной жидкости (СЖ) выполнялось на полуавтоматическом анализаторе для иммуноферментного

анализа с использованием набора реактивов Endotelin (1–21) («Biomedica», Австрия).

Уровень продуктов СРО в СЖ изучался методом хемилюминесценции (ХМЛ). Использовался люминесцентный спектрометр «LS 50B» («Perkin Elmer», США). Стандартизация сигнала и математическая обработка кривых ХМЛ выполнялись с помощью встроенной компьютерной программы «Finlab». Уровень фактора Виллебранда (ФВ), являющего общепризнанным маркером ЭД, исследовался агрегационным методом на отмытых и фиксированных донорских тромбоцитах в присутствии антибиотика ристомицина.

Статистическая обработка данных выполнялась в программе IBM SPSS Statistics Version 20. Проверка нормальности распределений осуществлялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Данные представлены в виде M±σ, где M – среднее значение, σ – стандартное отклонение, либо в виде Me (Q25;Q75), где Me – медиана, Q25 и Q75 – 25% и 75% квантили соответственно. Качественные признаки исследуемых групп сравнивались между собой с использованием точного двустороннего критерия Фишера, количественные – t-критерием Стьюдента для независимых нормально распределенных выборок либо использовался критерий Краскела-Уоллиса с апостериорным, попарным сравнением групп с помощью критерия Манна-Уитни для независимых выборок. Связанные выборки сравнивались с помощью критерия Вилкоксона. Использовался корреляционный анализ Пирсона (r).

Прогнозирование рисков формирования сосудистой ретинальной патологии осуществлялось методом бинарной логистической регрессии с последующим ROC-анализом и верификацией алгоритмов прогнозирования на независимой экзаменационной группе пациенток.

Критический уровень значимости принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Частота встречаемости и нозологическая структура сосудистой ретинальной патологии у женщин после перенесенной преэклампсии

Исследование выполнено по данным архивных материалов КГБУЗ «Перинатальный центр» МЗ Хабаровского края за период 2004-2007 гг. (метод сплошной выборки). В основную группу была включена история болезни 71 женщины после перенесенной преэклампсии, в возрасте от 23 лет до 41 года (в среднем 30±6,9 лет). Группа сравнения была сформирована из историй болезни 50 женщин в возрасте 23-29 лет (в среднем 29,8±5,1 лет), перенесших физиологическую беременность, завершившуюся родами.

Критериями сравнения групп являлись наличие и частота формирования сосудистой ретинальной патологии после родов.

Сроки после родов варьировали от 3 до 12 лет (в среднем 6,5±2,2 лет). После изучения историй болезни для продолжения исследования пациентки были вызваны для офтальмологического осмотра.

Как показали результаты первого этапа, за период после родов в основной группе сосудистая ретинальная патология развилась у 14 женщин (14 глаз). Это составило 20% от общей совокупности основной группы. В ее структуре были представлены окклюзии ветвей ЦВС, в том числе и осложненные пролиферативной ретинопатией (8 глаз).

Для субъективной оценки влияния беременности на орган зрения было проведено анкетирование женщин, включавшее целенаправленные вопросы о появлении в период беременности и после родов зрительного дискомфорта, снижения зрения. Результаты показали, что 28% женщин основной группы испытывали различные зрительные жалобы, дискомфорт в период беременности и после родов, в то время как в группе сравнения какие-либо зрительные жалобы отмечались лишь у 6% женщин. Эти данные полностью согласуются с данными литературы (Букшпан Э. И., 1999; Братко Г. В. и соавт., 2010; Трубилин В. Н. и соавт., 2018).

Значение возраста, кратности беременностей у женщин с преэклампсией для риска формирования сосудистой ретинальной патологии в постродовом периоде

На втором этапе исследования выяснялось возможное влияние возраста, кратности беременностей на формирование сосудистой ретинальной патологии в отдаленном периоде после родов при беременности, осложненной преэклампсией. Для выполнения данного этапа была изучена медицинская документация 120 женщин различных возрастных групп, чья беременность была осложнена преэклампсией (архивный материал историй болезни пациенток КГБУЗ «Перинатальный центр» МЗ Хабаровского края за 2011-2014 гг.).

Все истории болезни были разделены на 4 группы, в зависимости от репродуктивного возраста и кратности беременностей. Первая группа включала 30 женщин в возрасте от 18 до 35 лет (в среднем 26±5 лет). Клинический материал 2-й группы представлен 30 женщинами позднего репродуктивного возраста (36-45 лет). Все женщины 1-й и 2-й групп являлись первородящими. Третья группа была представлена 30 женщинами, которые находились в раннем репродуктивном возрасте, у которых беременность была повторной и в анамнезе присутствовали данные о перенесенной ранее преэклампсии. В 4-ю группу были включены 30 повторнородящих женщин позднего репродуктивного возраста с ранее перенесенной преэклампсией. Сроки после родов во всех группах были сопоставимыми и составляли от 6 до 8 лет.

Спустя указанный срок, данная совокупность женщин была приглашена для проведения офтальмологического осмотра и выяснения наличия или отсутствия сосудистой ретинальной патологии. Оказалось, что чаще сосудистая ретинальная патология формируется у женщин позднего репродуктивного возраста (2-я и 4-я группы: 30 и 40% соответственно), в сравнении с женщинами раннего репродуктивного возраста (1-я и 3-я группы: 3 и 10% соответственно, $p<0,05$). Согласно данным литературы, поздний репродуктивный возраст для женщины несет повышенный риск возникновения сосудистых осложнений как системных, так и со стороны глаз (Киселева Н. И. с соавт., 2016; Кушнеренко Е. П., 2018).

Вероятно, более высокая частота формирования сосудистой ретинальной патологии в позднем репродуктивном возрасте обусловлена исходным наличием соматической полиморбидности, способствующей истощению компенсаторно-приспособительных физиологических реакций организма, срыву механизмов физиологической адаптации (Курочка М. П., 2013; Фаррахова К. Л. с соавт., 2018; Rymer-Yaskel N. et al., 2018). Обращал также на себя внимание тот факт, что частота формирования сосудистой ретинальной патологии в позднем репродуктивном возрасте (4-я группа) оказалась выше у повторнородящих – 40% (12 чел.). Однако статистически значимой разницы от первородящих женщин данного возраста (2-я группа) выявлено не было – 30% (9 чел.) ($p>0,05$). По-видимому, тенденция к увеличению частоты формирования сосудистой ретинальной патологии в позднем репродуктивном возрасте при повторной беременности с преэклампсией может быть обусловлена ослаблением, и даже срывом физиологических механизмов компенсаторного гомеостаза организма у женщин позднего репродуктивного возраста после первой беременности, осложненной преэклампсией, что полностью подтверждается данными литературы (Абу-Насер М. А., 1999; Palatnik A. et al., 2016).

Частота и структура системной сосудистой патологии у женщин после преэклампсии и при ее сочетании с хронической артериальной гипертензией

На третьем этапе проводилось исследование возможного влияния сопутствующей системной сосудистой патологии на формирование ретинальной патологии у беременных женщин.

Клинический материал был представлен 231 историей болезни женщин с различными вариантами течения беременности (данные архива КГБУЗ «Перинатальный центр» МЗ Хабаровского края, метод сплошной выборки). На основании МКБ-10, из всей совокупности отобранных историй болезни пациенток были сформированы несколько групп. В 1-ю основную группу были включены 47 женщин, перенесших беременность, осложненную сочетанием преэклампсии с хронической артериальной гипертензией (АГ). 2-я основная группа была

представлена 48 женщинами с беременностью, осложненной преэклампсией. В 1-ю группу сравнения были отобраны 50 женщин, у которых вторая половина беременности протекала на фоне гестационной АГ. Во 2-ю группу сравнения вошли 36 женщин, у которых беременность сопровождалась отеками и протеинурией, но без АГ.

Контрольная группа была представлена 50 историями болезни женщин с физиологической беременностью. Пациентки всех групп были подобраны сопоставимыми по возрасту, срокам после родов (от 6 до 12 лет).

Для проведения исследования женщины по отобранным историям болезни были приглашены на обследование. Все женщины предварительно были обследованы кардиологом, неврологом. Оценивался их анамнез, данные медицинской документации: амбулаторных карт наблюдения в участковой поликлинике, а также результаты клинических обследований и заключений узких специалистов. Затем проводился их офтальмологический осмотр.

В результате анализа медицинских карт 181 пациентки, перенесшей осложненную беременность, выявили, что частота развития системной сосудистой патологии составила 50% (91 чел.): АГ, ишемическая болезнь сердца, острые инфаркты миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения. Полученные данные оказались статистически значимо выше группы физиологической беременности, где частота системной сосудистой патологии составила 4% (2 чел. из 50 чел.) ($p<0,01$). Наиболее высокой частота системной сосудистой патологии оказалась в группах женщин с преэклампсией, а также при сочетании преэклампсии с хронической АГ (60 и 100% соответственно).

Частота сосудистой ретинальной патологии в 1-й и 2-й основных группах составила 21 и 25% соответственно, что было статистически значимо выше показателей контрольной группы, 1-й и 2-й групп сравнения (4, 4, 6% соответственно, $p<0,01$).

Таким образом, результаты исследования подтвердили данные литературы о том, что преэклампсия, особенно протекающая на фоне хронической АГ, является фактором повышенного риска формирования системной сосудистой патологии

(Fraser A. et al., 2012; Lazdam M. et al., 2012; Вдовиченко Ю. П. и соавт., 2013; White W. M. et al., 2013; Charlton F. et al., 2014; Rezende K. B. et al., 2016; Lopes van Balen V. A. et al., 2017). При преэклампсии и ее сочетании с хронической АГ отмечена статистически значимо высокая частота сосудистой ретинальной патологии в отдаленном периоде после родов.

Эндотелиальная дисфункция и свободнорадикальное окисление у женщин с преэклампсией в период беременности и после родов

На четвертом этапе мы попытались выявить возможную роль ЭД регионарной системы глаза в формировании сосудистой ретинальной патологии у женщин после перенесенной беременности, осложненной преэклампсией.

Основная группа была представлена 62 беременными женщинами (124 глаза) с наличием разной степени преэклампсии. Группой сравнения явились 20 женщин (40 глаз) с физиологическим течением беременности, сопоставимого возраста и сроков беременности. В группу контроля были включены 20 соматически здоровых женщин аналогичной возрастной группы без наличия беременности.

Всей совокупности женщин проводились биохимические исследования содержания биомаркеров ЭД: эндотелина-1 в СЖ, фактора Виллебранда (ФВ) в плазме крови; показателей СРО в СЖ. Исследования выполнялись двукратно в основной группе и в группе сравнения: в III триместре беременности, а также спустя 6-8 мес. после родов. В группе контроля исследование выполнялось однократно. Сроки динамического наблюдения составили от 3 до 12 лет, в среднем 5±1,5 года. К концу срока наблюдения выясняли наличие либо отсутствие сосудистой ретинальной патологии. У женщин с развившейся сосудистой ретинальной патологией ретроспективно оценивали исходные уровни эндотелина-1, показателей СРО и ФВ.

Оказалось, что в III триместре беременности в основной группе имело место статистически значимое повышение уровней эндотелина-1 в СЖ и ФВ в плазме крови, относительно групп сравнения и контроля (2,69±1,49 нг/мл и 109,3±33,2% против 0,86±0,25 нг/мл и 66,5±12,4% соответственно, $p<0,05$).

Через 6-8 мес. после родов в основной группе уровни эндотелина-1 и ФВ оставались высокими относительно групп сравнения и контроля: 2,34±1,52 нг/мл и 100,9±33,8% против 0,96±0,28 нг/мл и 64,3±7,3%, 0,86±0,25 нг/мл и 66,5±12,4% соответственно ($p<0,05$).

Среди женщин основной группы средний уровень эндотелина-1 оказался статистически значимо выше у женщин с тяжелой степенью преэклампсии (18 чел.), в сравнении с умеренной степенью тяжести преэклампсии (44 чел.): 3,2±0,3 нг/мл против 2,2±0,3 нг/мл соответственно ($p<0,05$). Статистически значимо выше оказались и показатели СРО при тяжелой степени преэклампсии (Ssp, Sind и h составили 0,0220±0,0028, 0,076±0,008 и 0,068±0,0043 против умеренной степени преэклампсии: 0,0132±0,0016, 0,051±0,006 и 0,0136±0,0016 соответственно ($p<0,01$)). Данные значения показателей СРО были статистически значимо выше, чем у женщин группы сравнения с физиологическим течением беременности (Ssp, Sind и h: 0,0036±0,0015, 0,011±0,002 и 0,0061±0,0012 соответственно ($p<0,01$)).

По истечении срока динамического наблюдения было выявлено, что у 13 женщин основной группы сформировалась сосудистая ретинальная патология (13 глаз, 21%). При этом была выявлена характерная закономерность: у 9 из 13 женщин со сформировавшейся сосудистой ретинальной патологией ранее, через 6-8 мес. после родов, имело место сочетание высоких уровней эндотелина-1 (свыше 3,1 нг/мл) и уровня ФВ в плазме крови (свыше 120%).

Таким образом, исследование показало, что уровни эндотелина-1, продуктов СРО в СЖ через 6-8 мес. после родов оказались наиболее высокими при тяжелой степени преэклампсии. Выявлено также, что у женщин с развившейся впоследствии сосудистой ретинальной патологией, уровни эндотелина-1 и ФВ были максимально высокими исходно и спустя 6-8 мес. после родов. Согласно данным литературы, в подавляющем большинстве случаев у беременных с преэклампсией после родов происходит постепенная нормализация состояния эндотелия сосудов (Сидорова И. С. с соавт., 2015). Однако в ряде случаев эндотелиопатия может оставаться в течение длительного периода после перенесенной преэклампсии, формируя синдром ЭД с его негативными

последствиями (Карпов Ю. А. с соавт., 1997). Полученные данные о формировании с течением времени окклюзий ретинальных вен и их последствий после перенесенной преэклампсии у женщин с наличием ЭД полностью согласуются со сведениями о том, что длительно сохраняющиеся высокие значения уровня эндотелина после родов способны приводить к серьезным повреждениям сосудистого эндотелия, нарушая его антиадгезивные свойства и создавая риск расстройств кровообращения (Орлов В. И. с соавт., 2007; Мурашко Л. Е. с соавт., 2013).

Особенности хориоретинальной гемодинамики и морфометрических показателей макулярной области у женщин с преэклампсией в период беременности и после родов

На пятом этапе проводилось исследование состояния хориоретинальной гемодинамики, морфометрических показателей макулярной зоны у женщин в III триместре беременности, осложненной преэклампсией, и спустя 6-8 мес. после родов. В основную группу А было отобраны 96 беременных женщин с преэклампсией. Группа сравнения А была сформирована 50 женщинами с физиологическим течением беременности. Контролем явились 50 здоровых небеременных женщин сопоставимого возраста. Всей совокупности женщин выполнялось исследование ЛСК в ЗКЦА. Кроме того, изучалось состояние макулярного кровотока с помощью ангио-ОКТ. Оценивались также морфометрические показатели макулярной зоны.

Проводимые исследования выполнялись двукратно в основной группе А и в группе сравнения А: в III триместре беременности (35-36 недель) и спустя 6-8 мес. после родов. В контрольной группе они выполнялись однократно.

В основной группе А к III триместру беременности выявлены статистически значимо более низкие значения показателей Vmax, Vmin, Vmed против групп сравнения А и контроля: 9,87±1,21 см/с, 3,86±0,64, 5,89±0,58 см/с против 14,19±1,43 см/с, 5,1±0,81, 8,4±1,07 см/с и 13,32±1,40 см/с, 5,02±0,62, 7,91±0,83 см/с соответственно ($p<0,05$). Показатели PI и RI в основной группе А оказались, напротив, статистически значимо повышенными, в сравнении с группами

сравнения А и контроля: 1,17±0,14 и 0,84±0,14 против 1,02±0,13 и 0,67±0,11, 1,05±0,18 и 0,65±0,12 соответственно (p<0,05). В III триместре отмечалось снижение ЛСК в ЗКЦА на 24-30% относительно показателей при физиологической беременности. Показатели макулярного кровотока в III триместре беременности в основной группе А были статистически значимо снижены, в сравнении с группами сравнения А и контроля (ОПС, ФПС, ППС): 43,1±2,3%, 18,1±3,4, 35,0±3,8% против 47,8±2,6%, 23,6±4,1, 44,2±4,0% и 53,6±2,4%, 33,5±5,8, 55,9±4,4% соответственно (p<0,01). Хотя, при этом, показатели ПАЗ и СТХ достоверно не отличались между группами (0,531±0,170 мм^2 и 228±16 мкм против 0,476±0,109 мм^2 и 237±12 мкм соответственно, p>0,01). В основной группе А, в среднем, имело место снижение показателей макулярного кровотока на 4–23% относительно физиологической беременности.

Спустя 6-8 мес. после родов у 73 женщин (76%) основной группы А исходно сниженные в III триместре средние показатели ЛСК в ЗКЦА повысились до значений группы контроля. Также статистически значимо повысились показатели ОПС, ФПС, ППС, СТХ: с 43,1±2,3%; 18,1±3,4, 35,0±3,8% до 48,2±2,5%; 27,2±5,5 и 43,2±3,7% соответственно (p<0,01), хотя они отличались статистически значимо от группы контроля (p<0,01). Средний показатель ПАЗ, хотя и уменьшился, но статистически незначимо (с 0,531±0,170 до 0,461±0,098 мм^2, p>0,05).

У 23 женщин (24%) основной группы А со сформировавшейся впоследствии сосудистой ретинальной патологией, как показал ретроспективный анализ, ранее, на 6-8 мес. после родов, показатели ОПС, ФПС, ППС и СТХ оставались сниженными и не имели статистически значимого отличия от аналогичных показателей в III триместре: 43,9±3,1%, 16,8±3,4, 32,3±3,1% и 224±14 мкм против 42,7±2,5%, 17,8±3,0, 33,9±3,1% и 225±16 мкм соответственно (p>0,01).

Определенные закономерности были выявлены и при изучении морфометрических показателей макулярной зоны. Так, в III триместре беременности, в группе сравнения А показатели ТФС и ОМ оказались

сопоставимыми с группой контроля, составив 266,8±4,1 мкм и 9,31±0,02 мм³ против 267,6±4,4 мкм и 9,28±0,02 мм^3 соответственно (p>0,05).

В основной группе А показатель ТФС в III триместре оказался статистически значимо выше групп контроля и сравнения А: 299,8±4,1 мкм против 266,8±4,1 и 267,6±4,4 мкм соответственно (p<0,05). Показатель ОМ основной группы был также повышен в среднем на 12% относительно групп контроля и сравнения А: 10,39±0,05 мм^3 против 9,31±0,02 и 9,28±0,02 мм^3 соответственно (p<0,05).

Хотя, спустя 6-8 мес. после родов показатель ТФС основной группы А и имел умеренную тенденцию к снижению, статистически значимо он не отличался от значений III триместра (297±4,8 мкм против 299,8±4,1 мкм, p>0,05).

Статистически значимое повышение показателей ТФС и ОМ в III триместре беременности объективно свидетельствует о формировании субклинического отека макулярной зоны. Этот факт может иметь важное клиническое значение, поскольку создает благоприятный фон для метаболических и сосудистых расстройств макулярной зоны в последующие периоды жизни женщины. Данные литературы свидетельствуют о том, что даже полная редукция макулярного отека повышает риск данных макулярных осложнений (Измайлов А. С. с соавт., 2003; Измайлов А. С., 2004; Тульцева С. Н. с соавт., 2012; Бикбов М. М., Файзрахманов Р. Р. с соавт., 2017; Файзрахманов Р. Р. с соавт., 2018; Куликов А. Н. с соавт., 2018; Бурнашева М. А., Куликов А. Н. с соавт., 2019).

Таким образом, проведенное исследование с ретроспективным анализом позволило выявить, что у 24% женщин с возникшей после перенесенной преэклампсии сосудистой ретинальной патологией сниженные в III триместре показатели ЛСК в ЗКЦА и макулярного кровотока не повысились через 6-8 мес. после родов.

Факторами риска формирования сосудистой ретинальной патологии могут являться: сниженные в III триместре на 24-30% показатели ЛСК в ЗКЦА при отсутствии их повышения до значений контроля в течение года после родов; снижение макулярного кровотока в III триместре беременности на 4-23%

относительно физиологической беременности; повышение ОМ в среднем на 12% относительно групп сравнения и контроля.

Состояние реологических свойств крови у женщин с преэклампсией и физиологическим течением беременности

На шестом этапе проведен ретроспективный анализ особенностей коагуляционного гемостаза у женщин, перенесших беременность, осложненную преэклампсией.

В основную группу были включены 62 беременные женщины с различными степенями тяжести преэклампсии, в соответствии с которыми были сформированы две подгруппы: 1-я подгруппа – умеренная степень преэклампсии (44 чел.), 2-я подгруппа – тяжелая степень преэклампсии (18 чел.). В группу сравнения были отобраны 20 женщин (40 глаз) с физиологическим течением беременности. У всей совокупности женщин был проведен анализ коагулограмм, исследованных в III триместре.

Было выявлено снижение среднего числа тромбоцитов в обеих подгруппах относительно группы сравнения: 195±6,6 $x10^9$/л и 172±13,5 $x10^9$/л против 225±9,95 $x10^9$/л соответственно ($p<0,01$). Более выраженное снижение данного показателя отмечалось во 2-й подгруппе основной группы, в сравнении с 1-й подгруппой, хотя статистически значимая разница отсутствовала ($p>0,01$). Эти данные объективно характеризуют нарушения тромбоцитарного звена коагуляционного гемостаза в основной группе, в зависимости от степени тяжести преэклампсии в III триместре беременности.

Уровень фибриногена в обеих подгруппах также оказался статистически значимо выше показателей группы сравнения, составив соответственно: 5,87±0,2 г/л и 5,97±0,16 г/л против 5,27±0,13 г/л ($p<0,01$). Во 2-й подгруппе он оказался выше, чем в 1-й подгруппе, однако статистически значимо не отличался между подгруппами ($p>0,01$). Наряду с этим, не было выявлено тенденции к нарушению эффективности «внутреннего» (путь контактной активации) и общего путей свертывания в исследуемых группах. Об этом свидетельствовал находившийся в

пределах своих референсных значений показатель активированного частичного тромбопластического времени: как в 1-й и 2-й подгруппах основной группы, так и в группе сравнения. Его значения составили соответственно: 25,76±0,85; 25,19± 0,91 и 27,95±0,92 сек., что не имело статистически значимых отличий (p>0,05).

В обеих подгруппах основной группы отмечалась также статистически незначимая тенденция к укорочению среднего показателя тромбинового времени относительно группы сравнения: 14,7±0,3 и 14,3±0,5 сек. против 15,7±0,9 сек. (p>0,05). Вероятно, укорочение среднего показателя времени формирования фибрина под действием тромбина было связано с увеличением уровня фибриногена в 1-й и 2-й подгруппах основной группы, что согласуется с данными литературы (Баркаган З. С. с соавт., 2008; Ящук А. Г. с соавт., 2010; Вереина Н. К. с соавт., 2012).

Таким образом, у женщин, чья беременность осложнилась преэклампсией, формировались нарушения как сосудисто-тромбоцитарного, так и коагуляционного звеньев гемостаза. Они выражались снижением общего числа тромбоцитов крови и повышением уровня фибриногена, при этом данные показатели коррелировали со степенью преэклампсии.

Взаимосвязь хориоретинальной гемодинамики, объема макулярной области и коагуляционного гемостаза с маркерами эндотелиальной дисфункции и свободнорадикального окисления регионарной сосудистой системы глаза у беременных женщин с преэклампсией

Седьмой этап исследования был посвящен выявлению у беременных женщин с преэклампсией наличия взаимосвязей между состоянием хориоретинальной гемодинамики, объемом макулярной области, коагуляционным гемостазом с одной стороны и маркерами ЭД, а также СРО регионарной сосудистой системы глаза, с другой стороны.

Из основной группы А были отобраны 30 беременных женщин с наличием преэклампсии. Были обнаружены прямые и обратные корреляционные взаимосвязи умеренной силы между уровнем эндотелина-1 в СЖ в III триместре и следующими показателями:

- ОПС – r = -0,45 (p<0,01);
- ПАЗ – r = 0,69 (p<0,01);
- СТХ – r = -0,57 (p<0,01);
- Vmax – r = -0,55 (p<0,01);
- Vmin – r = -0,49 (p<0,01);
- Vmed – r = -0,57 (p<0,01);
- ОМ – r =0,78 (p<0,01);
- числа тромбоцитов в крови – r = -0,52 (p<0,01);
- уровня фибриногена – r = 0,51 (p<0,01).

Проведенный анализ полученных результатов свидетельствует о том, что ЭД, формирующаяся при преэклампсии, сопровождается оксидативным стрессом и выражается стойкой вазоконстрикцией, способствующей снижению гемодинамики в сосудах заднего отрезка глаза.

Собственная концепция патогенеза формирования сосудистой ретинальной патологии в различные сроки после перенесенной преэклампсии

До недавнего времени большинство авторов полагало, что негативное действие преэклампсии исчезает сразу после родов, однако в последние годы установлено, что ЭД у родившей женщины может сохраняться долгие годы, даже после одного эпизода преэклампсии (Smith G. C. S. et al., 2001; Васильева А. В., 2005; McDonald S. D. et al., 2008; Young B. et al., 2011).

Основной причиной возникновения преэклампсии и ее негативных полиорганных последствий, согласно данным литературы, является формирование генерализованной ЭД (Попова А. А. с соавт., 2010; Мурашко Л. Е. с соавт., 2013; Комилова М. С. с соавт., 2015; Глухова Т. Н. с соавт., 2016). При преэклампсии происходит повышенная выработка эндотелина вследствие плацентарной ишемии при формировании плаценты. Это нарушает нормальный, физиологический баланс между вазоконстриктором (эндотелином) и вазодилататором (оксидом азота), в сторону преобладания уровня эндотелина (Griendling K. C. et al., 2003; Forstermann U. et al., 2006; Титов В. Н., 2008).

В свою очередь, дефицит оксида азота запускает целый каскад событий, в результате чего формируются оксидативный стресс и стойкая вазоконстрикция, направленные, прежде всего, на повреждение сосудистого эндотелия, активацию провоспалительных цитокинов. За счет этого и формируется генерализованная ЭД (Глухова Т. Н., 2004; Мурашко Л. Е. с соавт., 2013; Сергеева О. Н., 2018). Данные факторы способствуют гиперкоагуляции крови, создающей, наряду с вазоспазмом и замедлением скорости кровотока, повышенный риск внутрисосудистого тромбоза (Сидоренко Е. И., 1995, 2018; Hanafy K. A. et al., 2001; Polak K., 2007; Хурцилава О. Г. с соавт., 2012).

Проведенные собственные исследования полностью согласуются с представленными данными литературы относительно роли ЭД в формировании ретинальных сосудистых расстройств.

Патогенез формирования ретинальных сосудистых расстройств после перенесенной преэклампсии представляется нам следующим образом (Рисунок 1).

Повышенные уровни ФВ в плазме крови и эндотелина-1 в СЖ при преэклампсии, характеризующие соответственно системную и местную ЭД, как показали собственные исследования, могут сохраняться у ряда женщин после родов, формируя в регионарной сосудистой системе глаза явления оксидативного стресса.

Наличие системной и регионарной ЭД, наряду с окислительным стрессом, ведет к снижению уровня хориоретинальной гемодинамики и коагуляционного гемостаза за счет развития ангиоспазма и ухудшения реологических свойств крови. Это способствует повреждению внутреннего гематоретинального барьера, проявляющегося формированием субклинического макулярного отека в III триместре беременности.

Данный патологический симптомокомплекс может сопровождаться рефлекторным повышением ретинального венозного давления, снижением перфузионного давления в ретинальных сосудах, способствуя формированию ретинальной гипоксии, о чем свидетельствуют ряд авторов (Flammer J. et al., 2015; Астахов Ю. С. с соавт., 2016). Все это в комплексе создает риск формирования

сосудистых окклюзий ретинальных вен в различные сроки после перенесенной преэклампсии.

Рисунок 1 – Схема патогенеза формирования сосудистой ретинальной патологии у женщин после беременности, осложненной преэклампсией

Прогностический алгоритм риска формирования сосудистой ретинальной патологии после перенесенной преэклампсии

На восьмом этапе для разработки алгоритма прогнозирования была отобрана группа, состоящая из 83 женщин (133 глаза), которые перенесли

беременность с преэклампсией, завершившуюся родами. Для пациенток с развившейся ретинальной патологией в расчет брались показатели пораженного глаза, для остальных – показатели обоих глаз.

Вся совокупность пациенток (83 чел.) случайным образом была разделена на две группы (обучающую и экзаменационную), в примерном соотношении 3:1. Обучающая группа (62 женщины, 100 глаз) участвовала в создания алгоритма прогнозирования, экзаменационная (21 женщина, 33 глаза) – в верификации этого алгоритма и оценке его эффективности на независимых данных.

В качестве потенциальных предикторов были отобраны 12 клинических признаков, выявленных на предыдущих этапах исследования. Среди них оказались: возраст женщины на момент родов (лет), ОПС (%), ПАЗ (мм^2), СТХ (мкм), Vmax (см/с), Vmin (см/с), Vmed (см/с), RI, PI, ОМ (мм^3), наличие хронической АГ (0 – нет, 1 – есть), степень преэклампсии (0 – умеренная, 1 – тяжелая).

Поскольку потенциальные предикторы носили как количественный, так и качественный характер, то для решения поставленной задачи прогнозирования был выбран статистический метод бинарной логистической регрессии. Для всех 100 глаз женщин обучающей группы была составлена обучающая матрица наблюдений. На ее основе, в программе IBM SPSS Statistics 20, были определены коэффициенты логистической регрессии алгоритма № 1 (Таблица 1). Использовался стандартный F-тест исключения (F≥0,1).

Проведенный анализ с условным исключением предикторов выявил прогностическую значимость следующих предикторов: «ОПС», «Vmax», «Vmin» и «Степень преэклампсии». Остальные предикторы были исключены из модели, как не улучшающие прогнозирование.

Логистическая регрессия алгоритма № 1 имеет следующий вид:

f = 1/{1+EXP[–(–1,434*X2–1,141*X5–1,273*X6+5,199*X12+89,015)]} (1),

где Xi – значение i-го предиктора.

Таблица 1 – Коэффициенты логистической регрессии алгоритма № 1

№ предиктора	Показатель	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	p
1	Возраст на момент родов (лет)	исключен	-	-
2	Общая плотность сосудов в поверхностном сосудистом сплетении (%)	-1,434	0,452	0,001
3	Площадь фовеальной аваскулярной зоны (мм^2)	исключен	-	-
4	Субфовеолярная толщина хориоидеи (мкм)	исключен	-	-
5	Максимальная систолическая скорость ЗКЦА (см/с)	-1,141	0,521	0,029
6	Конечная диастолическая скорость ЗКЦА (см/с)	-1,273	0,697	0,068
7	Средняя скорость ЗКЦА (см/с)	исключен	-	-
8	Индекс резистентности ЗКЦА	исключен	-	-
9	Пульсационный индекс ЗКЦА	исключен	-	-
10	Объем макулярной области (мм^3)	исключен	-	-
11	Наличие хронической АГ (0 – нет, 1 – есть)	исключен	-	-
12	Степень преэклампсии (0 – умеренная, 1 – тяжелая)	5,199	2,083	0,013
13	Константа	89,015	26,938	0,001

Далее, аналогично созданию алгоритма № 1, была предпринята попытка построения прогностического алгоритма № 2. Он отличался от алгоритма № 1 списком потенциальных предикторов, из которого специально были исключены следующие потенциальные предикторы: «ОПС», «ПАЗ», «СТХ» и «ОМ».

Это было сделано для того, чтобы имелась возможность осуществления прогнозирования при отсутствии дорогостоящего оборудования, а именно ангио-ОКТ («RTVue XR Avanti», «Optovue», США). Ведь данная современная диагностическая аппаратура на сегодняшний день имеется далеко не во всех офтальмологических клиниках. Анализ выполнялся аналогичным методом, как и в алгоритме № 1. Были получены следующие коэффициенты логистической регрессии (Таблица 2).

Таблица 2 – Коэффициенты логистической регрессии алгоритма № 2

№ предиктора	Показатель	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	p
1	Возраст на момент родов (лет)	0,184	0,093	0,048
5	Максимальная систолическая скорость ЗКЦА (см/с)	исключен	-	-
6	Конечная диастолическая скорость ЗКЦА (см/с)	-3,990	0,910	<0,001
7	Средняя скорость ЗКЦА (см/с)	исключен	-	-
8	Индекс резистентности ЗКЦА	-27,717	9,231	0,003
9	Пульсационный индекс ЗКЦА	исключен	-	-
11	Наличие хронической АГ (0 – нет, 1 – есть)	исключен	-	-
12	Степень преэклампсии (0 – умеренная, 1 – тяжелая)	1,830	1,136	0,097
13	Константа	27,294	8,658	0,002

Как видно из данных, представленных в Таблице 2, проведенный анализ с условным исключением предикторов показал прогностическую значимость следующих предикторов: «Возраст на момент родов», «Vmin», «RI» и «Степень преэклампсии». Остальные предикторы были исключены программой из модели, как не улучшающие прогнозирование.

Логистическая регрессия алгоритма № 2 стала иметь следующий вид:

$$f = 1/\{1+EXP[-(0{,}184*X1-3{,}99*X6-27{,}717*X8+1{,}83*X12+27{,}294)]\} \quad (2).$$

Аналогично созданию алгоритмов № 1 и № 2, решено создать наиболее упрощенную модель прогностического алгоритма – № 3. В нем был максимально сокращен начальный список потенциальных предикторов. В частности, по сравнению с моделью алгоритма № 2, здесь были исключены еще 5 предикторов: «Vmax», «Vmin», «Vmed», «PI» и «RI». Это было сделано для максимального упрощения прогностического алгоритма, что позволяло осуществить его акушерами-гинекологами. Анализ выполнялся по тому же принципу, как и в алгоритмах № 1 и № 2. Были получены следующие коэффициенты логистической регрессии (Таблица 3).

Таблица 3 – Коэффициенты логистической регрессии алгоритма № 3

№ предиктора	Показатель	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	p
1	Возраст на момент родов (лет)	0,200	0,052	<0,001
11	Наличие хронической АГ (0 – нет, 1 – есть)	исключен	-	-
12	Степень преэклампсии (0 – умеренная, 1 – тяжелая)	0,160	0,104	0,086
13	Константа	-7,698	1,708	<0,001

Проведенный анализ с условным исключением предикторов выявил прогностическую значимость следующих из них: «Возраст на момент родов», «Степень преэклампсии». Предиктор «Наличие хронической АГ» был исключен из модели как не улучшающий прогнозирование.

Логистическая регрессия алгоритма № 3 приобрела следующий вид:

$$f = 1/\{1+EXP[-(0,2*X_1+0,16*X_{12}-7,698)]\} \quad (3).$$

По значению логистической функции f выполняется прогноз.

Точки отсечения (принятия решений) для всех трех алгоритмов прогнозирования находились с помощью ROC-анализа, исходя из условия максимальной суммарной чувствительности и специфичности модели. На Рисунке 2 представлены ROC-кривые для всех трех алгоритмов.

Сравнение алгоритмов между собой по площади под ROC-кривой (AUC) представлены в Таблице 4.

Максимальная суммарная чувствительность и специфичность для алгоритма № 1 достигались в точке отсечения 0,44. При этом, чувствительность алгоритма составила 88%, специфичность – 90%. Аналогично, для алгоритма № 2 в точке отсечения 0,37 чувствительность составила 79%, специфичность – 82%. И наконец, для алгоритма № 3 в точке отсечения 0,25 максимум чувствительности и специфичности оказался равен 79 и 68% соответственно.

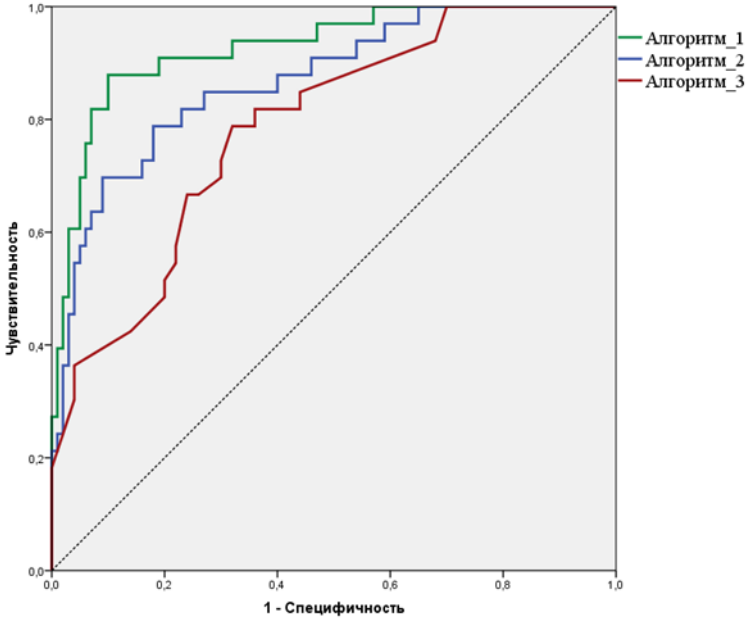

Рисунок 2 – ROC-кривые для трех алгоритмов

Таблица 4 – AUC для ROC-кривых трех алгоритмов прогнозирования

Алгоритм прогнозирования	AUC	Стандартная ошибка	Значимость[a)]	95%-й доверительный интервал	
				нижняя граница	верхняя граница
Алгоритм № 1	0,928	0,026	<0,001	0,877	0,979
Алгоритм № 2	0,869	0,036	<0,001	0,798	0,940
Алгоритм № 3	0,786	0,044	<0,001	0,701	0,871
а) Нулевая гипотеза: истинная площадь = 0,5					

Как видно из Таблицы 4, площадь под ROC-кривой для алгоритма № 1, как и следовало ожидать, оказалась максимальной, составив 0,928. Это свидетельствует о прогнозировании отличного качества. Площадь под ROC-кривой для алгоритма № 2 составила 0,869, что характеризует его как прогнозирование очень хорошего качества. Алгоритм прогнозирования сосудистой ретинальной патологии после перенесенной преэклампсии № 2 несколько уступает в эффективности алгоритму № 1, однако его существенным преимуществом является отсутствие необходимости использования дорогостоящего и редкого прибора – ангио-ОКТ («RTVue XR Avanti», «Optovue», США). И, наконец, алгоритм № 3 имеет показатель AUC, равный 0,786, что характеризует его как прогнозирование хорошего качества. Хотя он и уступает по

качеству прогнозирования алгоритмам № 1 и № 2, но при этом вполне может быть применен в ситуациях, когда вообще отсутствует какая-либо офтальмологическая аппаратура.

Итак, в общем случае прогнозирование для каждого глаза пациентки осуществляется следующим образом:

1) в зависимости от наличия либо отсутствия офтальмологического оборудования выбирается тот или иной алгоритм прогнозирования:

- алгоритм № 1 в специализированной офтальмологической клинике при наличии всего необходимого комплекта дорогостоящего оборудования (ангио-ОКТ и многофункциональный ультразвуковой диагностический прибор);

- алгоритм № 2 – в амбулаторных условиях при наличии лишь многофункционального ультразвукового диагностического прибора;

- алгоритм № 3 – в условиях акушерского стационара при отсутствии всех вышеперечисленных диагностических приборов;

2) в зависимости от того или иного выбранного алгоритма, необходимо исследовать соответственные данному алгоритму предикторы в III триместре беременности, осложненной преэклампсией;

3) подставить количественные значения исследуемых предикторов в логистическую функцию f, соответствующую выбранному алгоритму (формулы 1, 2 или 3);

4) если для исследуемого глаза женщины значение логистической функции $f \geq$ значения отсечения (0,44 для алгоритма № 1; 0,37 для алгоритма № 2 и 0,25 для алгоритма № 3), то прогнозируется высокий риск формирования сосудистой ретинальной патологии. В противном случае прогнозируется отсутствие риска в течение 10 лет после родов.

Таким образом, были разработаны три варианта прогностического алгоритма риска формирования сосудистой ретинальной патологии у женщин в послродовом периоде перенесенной преэклампсии. Они рассчитаны на сроки до 10 лет и отличаются друг от друга различными наборами предикторов. Соответственно, они ориентированы для использования в условиях:

специализированной офтальмологической клиники, офтальмологического кабинета поликлиники, женской консультации акушером-гинекологом. Чувствительность и специфичность всех трех алгоритмов оказалась высокой от 90 до 68%.

Профилактическое лечение женщин группы риска формирования сосудистой ретинальной патологии после перенесенной преэклампсии

Поскольку, исходя из данных литературы и собственных результатов исследований, было доказано, что в основе развития сосудистой ретинальной патологии после перенесенной преэклампсии лежит генерализованная ЭД, соответственно, главным патогенетическим направлением профилактики риска формирования сосудистой ретинальной патологии нами были выбраны методы медикаментозной коррекции ЭД. Подобная идея медикаментозной коррекции ЭД активно используется в клинической практике при профилактике развития различной сердечно-сосудистой патологии (Новикова Н. А., 2005; Воронков А. В., 2011; Малыгин А. Ю. с соавт., 2013; Чернявская Т. К., 2013; Даниленко О. А. с соавт., 2015).

На девятом этапе, изучив многочисленную литературу данной направленности, с учетом имеющегося подобного опыта других авторов по профилактике системной сосудистой патологии, нами были отобраны медикаментозные препараты, которые зарекомендовали себя в качестве эффективных средств лечебного воздействия на основные патогенетические звенья ЭД (Шилкин Г. А. с соавт., 2008; Егорова Т. Е., 2009; Гаврилова Н. А. с соавт., 2011; Тюренков И. Н. с соавт., 2013; Федин А. И., 2013; Суханова Г. А. с соавт., 2018).

Критериями отбора медикаментозных препаратов выбраны следующие:

- разрешенные для использовании в офтальмологии;

- не противопоказанные для назначения женщинам в возрастном диапазоне от 20 до 45 лет;

- обладающие минимальными побочными эффектами на организм женщины;

- зарекомендовавшие себя как эффективные препараты фармакологических групп антикоагулянтов, антиоксидантов, ангиопротекторов.

Используя данные критерии, был отобран следующий ряд препаратов:

«Сулодексид» (Альфасигма С.п.А., Италия). Фармакологическая группа – антикоагулянт. Разрешен для применения в офтальмологии. Является биологическим препаратом, представляет собой естественную смесь гликозамингликанов: гепариноподобной фракции с молекулярной массой 8000 Да (80%) и дерматансульфата (20%). Оказывает выраженное ангиопротекторное действие, обладая тропизмом к сосудистой стенке и абсорбируясь в основном, сосудистым эндотелием. Восстанавливает плотность отрицательного электрического заряда базальной мембраны и целостность сосудистой стенки. Обладает также антитромботическим действием, поскольку подавляет активированный фактор Ха, тромбин, стимулирует синтез и секрецию простагландина I2, снижает уровень фибриногена (Гаврилова Н. А. с соавт., 2011; Jo H. et al., 2014). «Сулодексид» широко используется в офтальмологии при окклюзиях ретинальных вен с целью эндотелиопротекции и повышения фибринолитической функции крови (Тульцева С. Н. с соавт., 2009; Сухина Л. А. с соавт., 2012).

«Танакан» (Бофур Ипсен Индастри, Франция). Фармакологическая группа – ангиопротектор растительного происхождения. Разрешен для использования в офтальмологии. Активное вещество – экстракт листьев гинкго двулопастного (EGb 761). Эффективно улучшает ретинальную микроциркуляцию за счет расширения микрососудов и стабилизации проницаемости сосудистой стенки; оказывает также реологическое действие за счет снижения избыточной агрегации тромбоцитов и эритроцитов, а также, скорости тромбообразования; является антиоксидантом, участвуя в захвате свободных радикалов и активируя супероксиддисмутазу – основной антиоксидант организма (Шилкин Г.А. с соавт., 2008; Kang, J. M. et al., 2018). «Танакан» активно используется в офтальмологии при лечении окклюзий ретинальных вен с целью улучшения микроциркуляции и

реологических свойств крови (Chung, H. S. et al., 1999; Наумов С. С. с соавт., 2001).

«Аскорбиновая кислота» (Фармстандарт-УфаВИТА, Россия) – водорастворимый витамин С. Фармакологическая группа – витамины и витаминоподобные средства. Разрешен для применения в офтальмологии (Маркова Е. Ю. с соавт., 2007; Газизова И. Р. С соавт., 2012). Оказывает антиоксидантное действие, участвует в биосинтезе гема и белков, тканевом дыхании, а также других важнейших процессах тканевого метаболизма, препятствуя повышенной проницаемости и ломкости капилляров (Тюренков И. Н. с соавт., 2013). «Аскорбиновая кислота» активно используется в офтальмологии при лечении сосудистой ретинальной патологии, в качестве антиоксиданта (Данилова Л. П. с соавт., 2014).

Таким образом, для улучшения состояния сосудистого эндотелия у женщин после перенесенной преэклампсии были использованы препараты: «Сулодексид» – в качестве антикоагулянта и ангиопротектора; «Танакан» – как средство, обладающее высокой степенью тропности к эндотелию сосудов и восстанавливающее его целостность, улучшающее ретинальную гемодинамику; «Аскорбиновая кислота» – в качестве антиоксиданта при окислительном стрессе, для улучшения эндотелиальной функции. Данная комбинация лекарственных препаратов была одобрена клиническими фармакологами. Все эти препараты использовались нами в качестве профилактических мер прогрессирования ЭД и назначались перорально в следующих суточных дозах:

«Сулодексид» – 250 Липопротеинлипазных единиц – ЛЕ, 1 капсула х 2 раза в день;

«Танакан» – 40 мг, 1 капсула х 3 раза в день;

«Аскорбиновая кислота» – 100 мг, 2 драже х 1 раз в день.

Суточная и курсовая дозы составили: «Сулодексид» – 500 ЛЕ и 15 000 ЛЕ; «Танакан» – 120 мг и 3,6 г; «Аскорбиновая кислота» – 100 мг и 3,0 г соответственно. Длительность проведения курса профилактического лечения

составляла 1 мес., периодичность – через каждые 6 мес. в течение 5 лет в зависимости от результатов динамического наблюдения.

Оценка клинической эффективности предложенных курсов профилактического медикаментозного лечения у женщин группы риска формирования сосудистой ретинальной патологии после перенесенной преэклампсии

Для проведения завершающего десятого этапа исследования с использованием созданного прогностического алгоритма была отобрана 91 женщина с риском развития сосудистой ретинальной патологии. Из их числа в основную группу Б было включено 40 женщин в возрасте от 24 до 43 лет. Группу сравнения Б составила 51 женщина сопоставимого возраста, также перенесшая преэклампсию и входящая в группу риска формирования сосудистой ретинальной патологии.

Пациенткам основной группы Б проводились курсы профилактического лечения, описанные выше (назначение препаратов групп антиоксидантов и антиагрегантов), а в группе сравнения Б указанные препараты не назначались. Длительность каждого курса составляла 1 мес., срок между курсами – 6 мес. Повторно назначаемые курсы проводили в течение периода от 3 до 4,5 лет. К концу указанного срока было выявлено, что в основной группе Б развитие сосудистой ретинальной патологии отмечено у 6 чел. (6 глаз, 15%), в то время как в группе сравнения Б – у 17 чел. (17 глаз, 34%). То есть, частота сосудистой ретинальной патологии в основной группе Б снизилась против группы сравнения Б с 34 до 15%, т.е. в 2,3 раза ($p<0,05$).

Состояние показателей хориоретинальной гемодинамики

Из основной группы Б были выделены 30 женщин с перенесенной преэклампсией, из них у 4 женщин была преэклампсия тяжелой степени, у 5 – преэклампсия протекала на фоне хронической АГ – подгруппа 1. Их средний возраст составил 34±3,9 лет.

Из группы сравнения Б были выделены также 30 женщин, которым профилактические курсы лечения не проводились – подгруппа 2. Из их числа у 5

женщин была преэклампсия тяжелой степени, у 4 человек – преэклампсия на фоне хронической АГ. Их средний возраст составил 36±3,5 лет.

Группа контроля была представлена 30 женщинами, которые перенесли физиологическую беременность. Их возраст варьировал от 19 до 38 лет (в среднем 29,05±6 лет). У всех женщин роды прошли через естественные родовые пути, без осложнений.

У всей совокупности женщин срок после родов, перед проведением заключительного этапа исследования составил 6-8 мес. К данному сроку исследовались показатели Vmax, Vmin, Vmed. В 1-й и 2-й подгруппах они были сопоставимы и статистически значимо отличались от группы контроля – 9,47±1,21см/с, 3,54±0,64, 5,37±0,58 см/с и 9,58±1,17 см/с, 3,76±0,63, 5,45±0,43 см/с против 13,32±1,40 см/с, 5,02±0,62, 8,91±0,83 см/с соответственно ($p<0,01$). При этом индексы RI и PI в 1-й и 2-й подгруппах были повышены и оказались сопоставимыми между собой ($p>0,01$), хотя статистически значимо отличались от группы контроля – 1,12±0,14 и 0,84±0,14, 1,15±0,11 и 0,84±0,14 против 1,02±0,03 и 0,67±0,04 соответственно ($p<0,01$). Следует также отметить, что исходные показатели ОПС, ПАЗ, СТХ также были сопоставимы между 1-й и 2-й подгруппами, при этом статистически значимо отличались от группы контроля – 46,1±2,3%, 0,481±0,070 мм^2, 248±16 мкм и 47,1±1,9%, 0,531±0,170 мм^2, 238±15 мкм против 53,6±1,4%, 0,283±0,045 мм^2, 287±16 мкм соответственно ($p<0,01$).

К концу срока наблюдения (3-4,5 года) в 1-й подгруппе произошло статистически значимое улучшение показателей хориоретинальной гемодинамики, в сравнении как со 2-й подгруппой спустя 3 года после родов, так и с показателями 1-й подгруппы спустя 6-8 мес. после родов. Так, показатели Vmax, Vmin, Vmed 1-й подгруппы через 3 года после родов имели статистически значимое отличие от таковых в период спустя 6-8 мес. после родов и составили 12,32±1,20 см/с, 5,02±0,42, 8,91±0,63 см/с против 9,47±1,21 см/с, 3,54±0,64, 5,37±0,58 см/с соответственно ($p<0,01$). В свою очередь показатели 1-й подгруппы спустя 3 года после родов имели также статистически значимые отличия от показателей 2-й подгруппы спустя 3 года после родов ($p<0,01$). Показатели

макулярного кровотока у женщин 1-й подгруппы спустя 3 года после родов также были сопоставимы с показателями группы контроля и статистически значимо отличались от показателей 1-й подгруппы в период 6-8 мес. после родов – 54,6±1,8%, 0,320±0,053 мм^2, 298±16 мкм и 54,2±1,1%, 0,284±0,035 мм^2, 291±14 мкм против 46,1±2,3%, 0,481±0,070 мм^2, 248±16 мкм соответственно, $p<0,01$.

Таким образом, итогом проведенного исследования явилось выяснение повышенной частоты формирования сосудистой ретинальной патологии у женщин в отдаленном периоде после беременности, осложненной преэклампсией; выявление предикторов, создающих риск ее формирования. На их основе были разработаны варианты прогностического алгоритма, позволяющие выявлять среди женщин группу риска формирования сосудистой ретинальной патологии после перенесенной беременности, осложненной преэклампсией. Было также показано, что назначение женщинам группы риска периодических курсов профилактического лечения, основанных на медикаментозной коррекции ЭД, снижает у них частоту формирования сосудистой ретинальной патологии в 2,3 раза при сроках наблюдения до 3–4,5 лет.

ВЫВОДЫ

1. Частота сосудистой ретинальной патологии, сформировавшейся в сроки до 12 лет у женщин после перенесенной преэклампсии, по архивным данным составила 20%, по собственным наблюдениям – 26% против 2% при физиологической беременности ($p<0,05$). В ее структуре были представлены окклюзии ретинальных вен (9%), в том числе осложненные пролиферативной ретинопатией (11%).

2. Исследованиями доказано, что преэклампсия повышает риск формирования сосудистой ретинальной патологии в отдаленном постродовом периоде, в сравнении с физиологическим течением беременности, ее сочетание с хронической артериальной гипертензией не оказывает дополнительного отягощающего влияния.

3. Определено, что у женщин в III триместре беременности, осложненной преэклампсией, формируется эндотелиальная дисфункция, проявляющаяся в статистически значимом повышении уровней эндотелина-1, продуктов свободнорадикального окисления в слезной жидкости, фактора Виллебранда в плазме крови, в сравнении с физиологической беременностью. При наличии сочетаний уровня эндотелина-1 свыше 3,1 нг/мл и фактора Виллебранда свыше 120% через 6-8 месяцев после родов в отдаленном постродовом периоде повышается риск формирования сосудистой ретинальной патологии.

4. Доказано, что у женщин в III триместре беременности, осложненной преэклампсией, имело место ухудшение хориоретинальной гемодинамики, проявляющееся в снижении показателей линейной скорости кровотока в задних коротких цилиарных артериях в среднем на 24-30%; макулярного кровотока в среднем на 4–23%; а также в повышении объема макулы в среднем на 12% в сравнении с физиологической беременностью. У 76% женщин данные показатели восстановились до значений группы контроля к 6-8 месяцу после родов.

5. Установлены взаимосвязи между маркером эндотелиальной дисфункции и хориоретинальной гемодинамикой, объемом макулы, заключающиеся в статистически значимых корреляционных взаимосвязях между уровнем эндотелина-1 в слезной жидкости в III триместре беременности, осложненной преэклампсией, и следующими показателями ($p<0,01$):

- общей плотности поверхностного сосудистого сплетения – $r = -0,45$;
- площади аваскулярной зоны – $r = 0,69$;
- субфовеальной толщины хориоидеи – $r = -0,57$;
- максимальной систолической скорости в задних коротких цилиарных артериях – $r = -0,55$;
- минимальной диастолической скорости в задних коротких цилиарных артериях – $r = -0,49$;
- средней скорости в задних коротких цилиарных артериях – $r = -0,57$;
- объема макулярной сетчатки – $r =0,78$.

6. Повышение уровней фактора Виллебранда в плазме крови и эндотелина-1 в слезной жидкости, характеризующее системную и местную эндотелиальные дисфункции, развивающиеся при преэклампсии и сопровождающиеся расстройствами коагуляционного гемостаза, сохраняющимися после родов. В региональной сосудистой системе глаза проявления эндотелиальной дисфункции выражаются оксидативным стрессом, развитием ретинального вазоспазма со снижением хориоретинальной гемодинамики, нарушениями внутреннего гемато-ретинального барьера с формированием субклинического отека макулы. Данные патологические изменения служат благоприятным фоном для развития окклюзий ретинальных вен преимущественно в зонах артериоло-венозного перекреста. На основании изученных данных разработана концепция патогенеза формирования сосудистой ретинальной патологии в постродовом периоде после преэклампсии.

7. Разработанные три варианта прогностического алгоритма позволяют выявлять риск формирования сосудистой ретинальной патологии у женщин, перенесших беременность, осложненную преэклампсией, в сроки до 10 лет после родов. Они отличаются друг от друга различными наборами предикторов и ориентированы для использования в условиях специализированной офтальмологической клиники, офтальмологического кабинета поликлиники, женской консультации. Чувствительность и специфичность всех трех алгоритмов составила от 90 до 68%. На основании созданных прогностических алгоритмов сформирован организационный алгоритм выявления риска сосудистой ретинальной патологии у женщин, перенесших преэклампсию.

8. Предложена методика лечебной профилактики формирования сосудистой ретинальной патологии для женщин группы риска, перенесших преэклампсию, позволяющая осуществлять длительную медикаментозную коррекцию эндотелиальной дисфункции.

9. Доказано, что систематические курсы профилактической медикаментозной терапии, включающие антиоксиданты и антиагреганты, назначаемые каждые 6 месяцев в течение 3–4,5 лет женщинам группы риска формирования сосудистой ретинальной патологии после перенесенной

преэклампсии, позволяют снизить частоту сосудистой ретинальной патологии в 2,3 раза и способствуют статистически значимому улучшению показателей их хориоретинальной гемодинамики.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для осуществления прогнозирования риска формирования сосудистой ретинальной патологии акушер-гинеколог направляет беременных женщин с преэклампсией в III триместре в специализированную офтальмологическую клинику. Прогнозирование заключается в оценке показателей макулярного кровотока, линейной скорости кровотока в задних коротких цилиарных артериях с использованием прогностического алгоритма № 1.

2. При отсутствии на административной территории специализированной клиники акушер-гинеколог направляет беременных женщин с преэклампсией в III триместре к офтальмологу поликлиники, где исследуются показатели линейной скорости кровотока в задних коротких цилиарных артериях с использованием прогностического алгоритма № 2. При отсутствии необходимых условий для использования алгоритма № 2 акушер-гинеколог самостоятельно выполняет прогнозирование, оценивая возраст беременной женщины, степень тяжести преэклампсии, используя алгоритм № 3.

3. При выявлении риска формирования сосудистой ретинальной патологии у женщины после перенесенной преэклампсии, при отсутствии противопоказаний, начиная с 6-8 мес. после родов, офтальмолог поликлиники назначает ей периодические курсы профилактического лечения, проводимые в течение 1 месяца. Они включают прием препаратов фармакологических групп антиоксидантов, антиагрегантов: «Сулодексид» – 1 капсула (250 ЛЕ) 2 раза в день; «Танакан» – 1 капсула (40 мг) 3 раза в день; «Аскорбиновая кислота» – 2 драже (100 мг) 1 раз в день. Периодичность курсов составляет каждые 6 мес., длительность – не менее 3 лет. Офтальмологом осуществляется динамическое

наблюдение женщины с оценкой состояния сетчатки, ретинальных сосудов, в срок не менее 5 лет (1 раз в 6 мес.).

Список основных работ, опубликованных по теме диссертации

Публикации в научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ

1. **Коленко, О. В.** Взаимосвязь конституционального типа системной гемодинамики с формированием периферических витреохориоретинальных дистрофий в периоде беременности / О. В. Коленко, Е. Л. Сорокин, В. В. Егоров. – Текст : непосредственный // Вестник офтальмологии. – 2002. – № 3. – С. 20–23.

2. **Коленко, О. В.** Изучение возможной причинной связи между формированием острой сосудистой патологии глаза у женщин и перенесенным ОПГ-гестозом / О. В. Коленко, Е. Л. Сорокин. – Текст : непосредственный // Бюллетень СО РАМН. – 2009. – № 4. – С. 85–87.

3. Антифосфолипидный синдром как вероятный фактор формирования острых сосудистых расстройств сетчатки и зрительного нерва у женщин в отдаленные сроки после родов / **О. В. Коленко,** Е. Л. Сорокин, Н. В. Помыткина [и др.]. – Текст : непосредственный // Дальневосточный медицинский журнал. – 2011. – № 1. – С. 65–67.

4. Клиническое значение антифосфолипидного синдрома и перенесенной беременности в формировании сосудистых поражений глаз у женщин детородного возраста в послеродовом периоде / **О. В. Коленко,** Е. Л. Сорокин, Н. В. Помыткина [и др.]. – Текст : непосредственный // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – № 1 (124). – С. 139–141.

5. **Коленко, О. В.** Изучение закономерностей динамики микроморфометрических показателей макулярной сетчатки у беременных женщин при патологической беременности во взаимосвязи со степенью тяжести гестоза / О. В. Коленко, Е. Л. Сорокин, В. В. Егоров. – Текст : непосредственный // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – № 2 (137). – С. 48–52.

6. **Коленко, О. В.** Родоразрешение при миопии у беременных женщин, выбор тактики (обзор литературы) / О. В. Коленко, Е. Л. Сорокин. – Текст : непосредственный // Офтальмохирургия. – 2016. – № 3. – С. 64–68.

7. Морфометрические исследования макулярной сетчатки при беременности, осложненной преэклампсией / **О. В. Коленко,** Н. В. Помыткина, Е. Л. Сорокин, Я. Е. Пашенцев. – Текст : непосредственный // Практическая медицина. – 2018. – № 3. – С. 97–100.

8. Закономерности морфометрического состояния макулы при преэклампсии, их клиническое значение / **О. В. Коленко,** Е. Л. Сорокин, И. А. Блощинская [и др.]. – Текст : непосредственный // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2018. – № 2. – С. 59–62.

9. О взаимосвязи между биохимическими факторами эндотелиальной дисфункции, свободнорадикального окисления и морфометрическими показателями макулярной зоны при преэклампсии / **О. В. Коленко,** Н. В. Помыткина, Е. Л. Сорокин [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник офтальмологии. – 2019. – № 2. – С. 39–46.

10. Состояние сосудистого гемостаза при беременности, осложненной преэклампсией, и у женщин с последующим развитием сосудистой ретинальной патологии в постродовом периоде, поиски закономерностей / **О. В. Коленко,** Г. В. Чижова, Е. Л. Сорокин [и др.]. – Текст : непосредственный // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2019. – Т. 15, № 2. – С. 501–506.

11. Состояние показателей ангио-ОКТ макулярной зоны у беременных женщин с преэклампсией во взаимосвязи с содержанием фактора эндотелиальной дисфункции, их значение для прогнозирования сосудистой ретинальной патологии в постродовом периоде / **О. В. Коленко,** Е. Л. Сорокин, Н. С. Ходжаев [и др.]. – Текст : непосредственный // Офтальмохирургия. – 2019. – № 3. – С. 63–71.

12. Предикторы формирования сосудистой ретинальной патологии у женщин после преэклампсии / **О. В. Коленко,** Е. Л. Сорокин, Н. С. Ходжаев [и др.]. – Текст : непосредственный // Клиническая офтальмология. – 2019. – № 4. – С. 189–194.

13. Создание алгоритма прогнозирования сосудистой ретинальной патологии

у женщин после перенесенной преэклампсии и оценка его эффективности / **О. В. Коленко,** Е. Л. Сорокин, Н. С. Ходжаев [и др.]. – Текст : непосредственный // Офтальмохирургия. – 2019. – № 4. – С. 24–31.

14. К вопросу о влиянии возраста первородящих и повторнородящих женщин с преэклампсией на формирование сосудистой ретинальной патологии в отдаленном периоде после родов / **О. В. Коленко,** Е. Л. Сорокин, Н. С. Ходжаев [и др.]. – Текст : непосредственный // Российская детская офтальмология. – 2019. – № 4. – С. 19–23.

Патенты РФ на изобретения по теме диссертации

1. **Патент № 2189175 Российской Федерации, МПК A61B 8/10 (2000.01), A61B 3/13 (2000.01), A61F 9/00 (2000.01).** Способ прогнозирования ретинальных осложнений у беременных женщин с миопией : № 2001110184/14 : 17.04.2001 : опубл. 20.09.2002 / Сорокин Е. Л., **Коленко О. В.** – 7 с. – Текст : непосредственный.

2. **Патент № 2350962 Российской Федерации, МПК G01N 33/68 (2006.01).** Способ прогнозирования сосудистой патологии органа зрения у женщин, перенесших осложненную гестозом беременность : № 2007142207/15 : 15.11.2007 : опубл. 27.03.2009 / **Коленко О. В.,** Сорокин Е. Л., Егоров В. В. – 6 с. – Текст : непосредственный.

3. **Патент № 2703387 Российской Федерации, МПК A61B 8/10 (2006.01).** Способ прогнозирования риска сосудистой патологии сетчатки и зрительного нерва после беременности, осложненной преэклампсией : № 2018131185 : 30.08.2018 : опубл. 16.10.2019 / **Коленко О. В.,** Помыткина Н. В., Сорокин Е. Л., Чижова Г. В. – 5 с. – Текст : непосредственный.

4. **Патент № 2710517 Российской Федерации, МПК A61B 8/10 (2006.01)** Способ прогнозирования сосудистой патологии заднего отрезка глаза у женщин после перенесенной преэклампсии : № 2019107804 : 19.03.2019 : опубл. 26.12.2019 / **Коленко О. В.**, Сорокин Е. Л., Филь А. А. – 7 с. – Текст : непосредственный.

Биографические данные

Коленко Олег Владимирович, 1964 года рождения, окончил Хабаровский государственный медицинский институт по специальности «Лечебное дело» в 1988 году, там же с 1988 по 1989 гг. проходил обучение в клинической интернатуре по специальности «Офтальмология».

С 1989 по 1991 гг. являлся врачом-офтальмологом глазного отделения 10-й горбольницы г. Хабаровска. С 1991 по 1996 гг. – врач-офтальмолог Хабаровского филиала МНТК «Микрохирургия глаза». С 1996 по 2014 гг. – заведующий отделением лазерной хирургии, с 2014 по 2019 гг. являлся заместителем директора по медицинской части названного учреждения. С 2019 г. и по настоящее время – директор Хабаровского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России.

Защитил в 2003 г. диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Прогнозирование клинического течения и профилактика прогрессирования периферических дистрофий у женщин в период беременности и после родов».

Является офтальмологом высшей аттестационной категории, автор более 200 научных работ в ведущих российских и зарубежных изданиях (в том числе 37 из перечня изданий, рекомендованных ВАК РФ), 6 патентов РФ на изобретения. По данным РИНЦ имеет Индекс Хирша – 10, число цитирований – 739.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия

Ангио-ОКТ – оптическая когерентная томография с функцией ангиографии

ЗКЦА – задняя короткая цилиарная артерия

ЛСК – линейная скорость кровотока

ЛЕ – липопротеинлипазная единица

МЗ – министерство здравоохранения

МКБ-10 – международная классификация болезней десятого пересмотра

ОКТ – оптическая когерентная томография

ОМ – объем макулы

ОПС – общая плотность поверхностного сосудистого сплетения

ПАЗ – площадь фовеальной аваскулярной зоны

ППС – парафовеальная плотность поверхностного сосудистого сплетения

СРО – свободнорадикальное окисление

СТХ – субфовеальная толщина хориоидеи

СЖ – слезная жидкость

ТФС – толщина фовеальной сетчатки

ФПС – фовеальная плотность поверхностного сосудистого сплетения

ФВ – фактор Виллебранда

ХМЛ – хемилюминесценция

ЦВС – центральная вена сетчатки

ЭД – эндотелиальная дисфункция

PI – пульсационный индекс

RI – индекс резистентности

Vmax – максимальная систоическая скорость

Vmin – конечная диастолическая скорость

Vmed – средняя скорость