

© Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Ходжаев Н.С., Помыткина Н.В., Чижова Г.В., Бердаков Ю.Н., Филь А.А., Пашенцев Я.Е., 2019

УДК 618.3–06:616.8–009.24–02:617.723

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.2.25–28

Закономерности макулярного кровотока у беременных с преэклампсией в III триместре и после родов, факторы риска развития сосудистой патологии заднего отрезка глаза

О.В. Коленко^{1,2}, Е.Л. Сорокин¹, Н.С. Ходжаев³, Н.В. Помыткина¹, Г.В. Чижова², Ю.Н. Бердаков⁴, А.А. Филь¹, Я.Е. Пашенцев¹

¹Хабаровский филиал Национального медицинского исследовательского центра «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» (680033, г. Хабаровск, ул. Тихоокеанская, 211), ²Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения (680000, г. Хабаровск, ул. Краснодарская, 9), ³Национальный медицинский исследовательский центр «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» (127486, г. Москва, Бескудниковский бульвар, 59а), ⁴Перинатальный центр (680028, Хабаровск, ул. Истомина, 85)

Цель: клиническая оценка состояния макулярного кровотока при беременности, осложненной преэклампсией. **Материал и методы.** В исследовании приняли участие 102 женщины в возрасте от 19 до 55 лет. Основная группа – 46 беременных с преэклампсией; 1-я группа сравнения – 20 женщин с физиологическим течением беременности; 2-я группа сравнения – 16 небеременных женщин с окклюзиями ветвей центральной вены сетчатки; группа контроля – 20 здоровых женщин. Методом оптической когерентной томографии с функцией ангиографии изучался макулярный кровоток и уровень эндотелина-1 в слезной жидкости. Исследование проводилось на 35–36-й неделе беременности и через 6–9 месяцев после родов. **Результаты.** Показана связь между прогрессированием эндотелиальной дисфункции (о чем свидетельствуют высокие значения уровня эндотелина-1 в слезной жидкости) и развитием сосудистой патологии заднего сегмента глаза. **Заключение.** Факторы высокого риска формирования сосудистой патологии заднего отрезка глаза в послеродовом периоде: снижение на III триместре гестации общей средней плотности сосудов в поверхностном спленинии на 20 % и более, уменьшение субфовеолярной толщины хориоидеи на 15 % и более, отсутствие положительной динамики показателей оптической когерентной томографии через 6–9 месяцев после родов.

Ключевые слова: беременность, макулярный кровоток, оптическая когерентная томография, эндотелиальная дисфункция

В последние годы все более очевидным становится факт, что преэклампсия (ПЭ) во время беременности – предрасполагающий фактор развития сосудистых расстройств в послеродовом периоде [6, 9–11]. Основным патогенетическим механизмом здесь служит системная эндотелиальная дисфункция, выражающаяся в генерализованном ангиоспазме и ухудшении реологических свойств крови [7, 15]. Ранее нами было продемонстрировано влияние ПЭ на возникновение сосудистой патологии глаз в отдаленном послеродовом периоде. Наряду с этим доказана взаимосвязь между повышением содержания факторов дисфункции эндотелия и частотой развития сосудистой патологии заднего отрезка глаза [1–5].

В связи с внедрением в клиническую практику прибора оптической когерентной томографии (ОКТ) с функцией ангиографии представилась возможность прижизненного изучения кровотока в сетчатке глаза. Это обусловило повышенный интерес исследователей к различным проблемам ретинологии [8, 12–14]. Однако в доступной литературе отсутствуют работы, посвященные изменениям кровотока макулярной области в период беременности, осложненной ПЭ. Эти сведения могли бы в дальнейшем помочь сформулировать прогностические и диагностические критерии

развития сосудистой патологии заднего отрезка глаза у женщин.

Цель работы: клиническая оценка состояния макулярного кровотока при беременности, осложненной преэклампсией.

Материал и методы

Проведено обследование 102 женщин в возрасте от 19 до 55 лет. В основную группу вошли 46 беременных 22–35 лет с ПЭ, возникшей на III триместре гестации (35–36-я неделя). В 36 случаях диагностирована умеренная, в 10 – тяжелая степень ПЭ. У 28 женщин родоразрешение проводилось через естественные родовые пути, 18 женщинам проведена операция кесарева сечения. Следует добавить, что в четырех случаях во время родов было зафиксировано повышение артериального давления до 170/100 мм рт. ст.

Группу сравнения № 1 сформировали из 20 женщин 19–38 лет с физиологическим течением беременности, которые также находились на III триместре гестации. У всех женщин этой группы родоразрешение проходило через естественные родовые пути без каких-либо осложнений.

Группа контроля была представлена 20 женщинами аналогичного возраста без офтальмологической патологии, соматически здоровых, без признаков беременности. Кроме того, для сравнительного анализа

исследуемых показателей были подобраны 16 небеременных женщин сопоставимого возраста (от 34 до 55 лет) с окклюзиями ветвей центральной вены сетчатки – группа сравнения № 2. Офтальмоскопически в последней группе во всех глазах визуализировались интратетинальные геморрагии и «ватообразный» эксудат по ходу пораженной сосудистой аркады. При ОКТ выявлено утолщение сетчатки в области желтого пятна свыше 350 мкм, что свидетельствовало о наличии макулярного отека.

Всем пациенткам однократно определялся уровень эндотелина-1 в слезной жидкости. В основной группе и группе сравнения № 1 это происходило на III триместре беременности. Использовался метод иммуноферментного анализа – наборы реактивов Endotelin (1–21), фирма Biomedica (Австрия). Кроме того, с помощью ОКТ-ангиографии изучалось состояние макулярного кровотока. Использовалась модель прибора Optovue RTVue XR Avanti (Optovue Inc, США), протокол сканирования HD Angio Retina 6×6». Данным методом изучались общая плотность сосудов в поверхностном сплетении макулярной области и площадь фовеальной аваскулярной зоны сетчатки на уровне поверхностного сосудистого сплетения. Кроме того, с помощью протокола Retina Map оценивалась субфовеолярная толщина хориоидеи (ручной режим: дистанция от пигментного эпителия до границы склера/хориоидея). ОКТ-ангиография выполнялась на обоих глазах, из двух показателей выбирался наихудший. В основной группе и в группе сравнения № 1 ОКТ-ангиографию проводили дважды: в III триместре беременности (35–36-я недели) и спустя 6–9 месяцев после родов.

В программе IBM SPSS Statistics 20 выполнялся расчет средних значений и их стандартных отклонений ($M \pm s$). При изучении нормальности распределений использовался критерий Шапиро–Уилка. Множественное сравнение групп осуществлялось с помощью дисперсионного анализа с последующими апостериорными тестами Тьюки и Шеффе при критическом уровне значимости (p) равном 0,01.

Результаты исследования

Наиболее высокие уровни эндотелина-1 в слезной жидкости были определены в основной группе и в группе сравнения № 2 ($2,5 \pm 1,1$ и $2,6 \pm 0,4$ нг/мл, соответственно). В группах контроля и сравнения № 1 они также оказались практически сопоставимыми ($0,6 \pm 0,14$ и $0,65 \pm 0,15$ нг/мл, соответственно), при этом статистически значимо отличались от таковых в основной группе и в группе сравнения № 2.

В III триместре беременности в основной группе средние значения плотности сосудов в макулярной области и толщины хориоидеи статистически значимо отличались от аналогичных показателей контроля и группы сравнения № 1: $43,1 \pm 2,3\%$ и 228 ± 16 мкм против $53,6 \pm 2,4\%$ и 287 ± 16 мкм и $47,8 \pm 2,6\%$, 237 ± 12 мкм, соответственно. В то же время статистически значимой разницы по площади фовеолярной аваскулярной зоны

между основной группой и группой сравнения № 1 не определялось: $0,531 \pm 0,170$ и $0,476 \pm 0,109$ мм², соответственно ($p > 0,05$).

Значимое уменьшение плотности сосудов в макулярной области и субфовеолярной толщины хориоидеи обнаружено в группе сравнения № 2 (по сравнению с группой № 1 и контролем: $42,5 \pm 1,9\%$ и 215 ± 15 мкм против $47,8 \pm 2,6\%$ и 237 ± 12 мкм и $53,6 \pm 2,4\%$ и 287 ± 16 мкм, соответственно). Также в группе сравнения № 2 регистрировалось значимое по сравнению с контролем увеличение площади фовеальной аваскулярной зоны сетчатки на уровне поверхностного сосудистого сплетения – до $0,522 \pm 0,166$ мм² (контроль: $0,253 \pm 0,073$ мм²). Значимой разницы по этому показателю с группой сравнения № 1 не обнаруживалось: $0,476 \pm 0,109$ мм² ($p > 0,05$).

Через 6–9 месяцев после родов в основной группе произошло статистически значимое увеличение средней плотности сосудов в поверхностном сплетении макулы по сравнению с аналогичным показателем в III триместре беременности: $48,2 \pm 2,5$ и $43,1 \pm 2,3\%$, соответственно. Одновременно общая плотность сосудов в поверхностном сплетении, толщина хориоидеи и площадь фовеолярной аваскулярной зоны в этой группе статистически значимо отличались от показателей групп контроля и сравнения № 1. В основной группе также отмечено значительное увеличение средней толщины хориоидеи по сравнению с III триместром гестации: с 228 ± 16 до 268 ± 17 мкм. В те же сроки произошло статистически незначимое уменьшение площади фовеолярной зоны: до $0,461 \pm 0,098$ от $0,531 \pm 0,170$ мм², соответственно ($p > 0,05$). Спустя 1,5–3 года после родов у восьми женщин (пять глаз) основной группы сформировались окклюзия ветви центральной вены сетчатки. Кроме того, в трех случаях (три глаза) была диагностирована посттромботическая ретинопатия.

Для более углубленного анализа факторов формирования сосудистой патологии глаз основная группа была разделена на две подгруппы: 1-я – 8 женщин с сосудистой патологией заднего отрезка глаз, 2-я – 38 женщин без сосудистой патологии. Оказалось, что у всех женщин 1-й подгруппы на III триместре беременности уровень эндотелина-1 в слезной жидкости был исходно высоким, варьируя от 4 до 5,8 нг/мл (в среднем $4,7 \pm 0,5$ нг/мл). Этот средний показатель был значимо выше аналогичного во 2-й подгруппе основной группы – $2,2 \pm 0,7$ нг/мл (от 1 до 3,8 нг/мл). Ретроспективный анализ исходной ОКТ-ангиографии не выявил статистически значимых отличий между подгруппами. Но в то же время, через 6–9 месяцев после родов в 1-й подгруппе положительная динамика показателей ОКТ-ангиографии отсутствовала либо была минимальной. В частности, средние значения плотности сосудов в поверхностном сплетении макулярной области и субфовеолярной толщины хориоидеи оказались сопоставимыми с их значениями в III триместре беременности: $42,7 \pm 2,5\%$ и 225 ± 16 мкм против $43,6 \pm 3,1\%$ и 224 ± 14 мкм, соответственно. Умеренная отрицательная динамика выявлена у трех женщин 1-й подгруппы основной группы.

Существенным отличием 2-й подгруппы основной группы от 1-й стала тенденция к статистически значимому улучшению показателей ОКТ-ангиографии к 6–9-му месяцу послеродового периода в сравнении с III триместром гестации. Так, плотность сосудов в поверхностном сплетении макулярной области и субфовеолярная толщина хориоидеи составили $49,1 \pm 2,3$ % и 277 ± 19 мкм против $43,2 \pm 2,2$ % и 229 ± 15 мкм, соответственно ($p < 0,01$). В 1-й подгруппе эти показатели через 6–9 месяцев после родов практически не изменились.

Обсуждение полученных данных

Полученные данные свидетельствуют о наличии прямой взаимосвязи между прогрессированием эндотелиальной дисфункции (т.е., уровня эндотелина-1 в слезной жидкости) и частотой развития сосудистой патологии заднего отрезка глаза. Мы выяснили, что в данных случаях патогенетическое влияние эндотелиальной дисфункции осуществлялось путем ангиоспазма, о чем объективно свидетельствовало уменьшение васкуляризации макулярной области (сниженные показатели ОКТ-ангиографии, как в III триместре, так и спустя 6–9 месяцев после родов). Поэтому можно полагать, что высокий уровень эндотелина-1 в слезной жидкости (свыше 4 нг/мл) в III триместре беременности, осложненной ПЭ, создает значимый риск снижения уровня кровотока в макуле в послеродовом периоде.

Заключение

Факторами высокого риска формирования сосудистой патологии заднего отрезка глаза в послеродовом периоде у женщин, перенесших беременность с ПЭ, можно считать сниженные на III триместре гестации значения ряда показателей ОКТ-ангиографии, характеризующих состояние макулярной зоны, относительно аналогичных при физиологическом течении беременности. Сюда, в частности, можно отнести общую среднюю плотность сосудов в поверхностном сплетении (от 20 % и более) и субфовеолярную толщину хориоидеи (от 15 % и более). Кроме того, отсутствие положительной динамики показателей ОКТ-ангиографии через 6–9 месяцев после родов следует также отнести к факторам риска данной патологии.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

1. Коленко О.В., Помыткина Н.В., Сорокин Е.Л., Пашенцев Я.Е. Морфометрические исследования макулярной сетчатки при беременности, осложненной преэклампсией // Практическая медицина. 2018. № 3. С. 97–100.
Kolenko O.V. Pomytkina N.V., Sorokin E.L., Pashencev Ya.E. Morphometric studies of the macular retina in pregnancy complicated by preeclampsia // The Scientific and Practical Medical Journal. 2018. No. 3. P. 97–100.
2. Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Блощинская И.А. [и др.]. Закономерности морфометрического состояния макулы при преэклампсии, их клиническое значение // Тихоокеанский медицинский журнал. 2018. № 2. С. 59–62.

- Kolenko O.V., Sorokin E.L., Bloschinskaya I.A. [et al.]. Patterns of morphometric parameters of the macula in preeclampsia and their clinical significance // Pacific Medical Journal. 2018. No. 2. P. 59–62.
3. Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Егоров В.В. Изучение закономерностей динамики микроморфометрических показателей макулярной сетчатки у беременных женщин при патологической беременности во взаимосвязи со степенью тяжести гестоза // Кубанский научный мед. вестник. 2013. № 2. С. 48–52.
Kolenko O.V., Sorokin E.L., Egorov V.V. Studying of patterns of dynamics of macular retina micromorphometric indicators in pregnant women at pathological pregnancy in interrelation with gestosis severity // Kuban Scientific Medical Bulletin. 2013. No. 2. P. 48–52.
4. Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Егоров В.В. [и др.]. Состояние области макулы у женщин при эклампсии и после родов // Офтальмологический журнал. 2015. № 3. С. 47–53.
Kolenko O.V., Sorokin E.L., Bloschinskaya I.A. [et al.]. Condition of macular retina in women at preeclampsia and after the delivery // Journal of Ophthalmology. 2015. No. 3. P. 47–53.
5. Коленко О.В. Поиски возможностей прогнозирования сосудистых расстройств в сетчатке и зрительном нерве у женщин, перенесших осложненную преэклампсией беременность (обзор литературы) // Современные технологии в офтальмологии. 2018. № 2. С. 226–231.
Kolenko O.V. The search for possibilities of predicting vascular disorders in the retina and optic nerve in women who have undergone pregnancy complicated by pre-eclampsia (literature review) // Modern Technologies in Ophthalmology. 2018. No. 2. P. 226–231.
6. Макулова М.В. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе гестоза // Журнал акушерства и женских болезней. 2014. Т. 63, № 6. С. 44–54.
Makulova M.V. Endothelial dysfunction in pathogenesis of preeclampsia // Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2014. Vol. 63, No. 6. P. 44–54.
7. Попова А.А., Березикова Е.Н., Маянская С.Д. Эндотелиальная дисфункция и механизмы ее формирования // Сибирское медицинское обозрение. 2010. № 4. С. 7–11.
Popova A.A., Berezikova E.N., Mayanskaya S.D. Mechanism of endothelial dysfunction development // Siberian Medical Review. 2010. No. 4. P. 7–11.
8. Помыткина Н.В. Диабетическая ретинопатия и беременность // Офтальмология. 2018. Т. 15, № 2S. С. 268–272.
Pomytkina N.V. Diabetic retinopathy and pregnancy // Ophthalmology in Russia. 2018. Vol. 15, No. 2S. P. 268–272.
9. Сергеева О.Н., Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В. [и др.]. Патогенетическая взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и нарушенной коагуляционного потенциала крови при беременности, осложненной развитием преэклампсии // Вестник РАМН. 2015. Т. 70, № 5. С. 599–603.
Sergeeva O.N., Chesnakova N.P., Ponukalina E.V. [et al.]. Pathogenetic relationship between endothelial dysfunction and disorders of blood coagulation potential in pregnancy complicated by preeclampsia // Annals of RAMS. 2015. Vol. 70, No. 5. P. 599–603.
10. Сухих Г.Т., Вихляева Е.М., Ванько Л.В. [и др.]. Эндотелиальная дисфункция в генезе перинатальной патологии // Акушерство и гинекология. 2008. № 5. С. 3–7.
Sukhih G.T., Vikhlyaeva E.M., Vanko L.V. [et al.]. Endothelial dysfunction in the genesis of perinatal pathology // Obstetrics and Gynecology. 2008. No. 5. P. 3–7.
11. Сухих Г.Т., Вихляева Е.М., Холин А.М. Преэклампсия в акушерском анамнезе – фактор последующего материнского сердечно-сосудистого риска // Тер. архив. 2009. Т. 81, № 10. С. 5–9.
Sukhih G.T., Vikhlyaeva E.M., Kholin A.M. The obstetric history of preeclampsia as a further maternal cardiovascular risk factor // Therapeutic Arhive. 2009. Vol. 81, No. 10. P. 5–9.
12. Тульцева С.Н., Астахов Ю.С., Руховец А.Г., Титаренко А.И. Информативность ОКТ-ангиографии в сочетании с исследованиями регионарной гемодинамики при окклюзии вен сетчатки // Офтальмологические ведомости. 2017. Т. 10, № 2. С. 40–48.

- Tultseva S.N., Astakhov Yu.S., Rukhovets A.G., Titarenko A.I. Diagnostic value of OCT-angiography and regional hemodynamic assessment in patients with retinal vein occlusion // *Ophthalmology Journal*. 2017. Vol. 10, No. 2. P. 40–48.
13. Chalam K.V., Sambhav K. Optical coherence tomography angiography in retinal diseases // *JOVR*. 2016. Vol. 11, No. 1. P. 84–92.
14. Coscas F., Glacet-Bernard A., Miere A. [et al.]. Optical coherence tomography angiography in retinal vein occlusion: evaluation of superficial and deep capillary plexa // *Am. J. Ophthalmol.* 2016. No. 161. P. 161–171.
15. Lee N.Y., Park H.Y., Park C.K., Ahn M.D. Analysis of systemic endothelin-1, matrix metalloproteinase-9, macrophage chemoattractant protein-1, and high-sensitivity C-reactive protein in normal-tension glaucoma // *Current Eye Research*. 2012. Vol. 37, No. 12. P. 1121–1126.

Поступила в редакцию 04.03.2019.

REGULARITIES OF MACULAR BLOOD FLOW IN PREGNANT WOMEN WITH PREECLAMPSIA IN THE III TRIMESTER AND AFTER DELIVERY, RISK FACTORS FOR DEVELOPMENT OF VASCULAR PATHOLOGY OF POSTERIOR SEGMENT OF THE EYE

O.V. Kolenko^{1,2}, E.L. Sorokin¹, N.S. Khodzhaev³, N.V. Pomytkina¹, G.V. Chizhova², Yu.N. Berdakov⁴, A.A. Fil¹, Ya.E. Pashentsev¹
¹ Khabarovsk branch of S.N. Fyodorov NMRC "MNTK "Eye Microsurgery" (211 Tikhoookanskaya St. Khabarovsk 680033 Russian Federation), ² Postgraduate Institute for Public Health Workers (9 Krasnodarskaya St. Khabarovsk 680000 Russian Federation), ³ S.N. Fyodorov NMRC "MNTK "Eye Microsurgery" (59a Beskud-

nikovskii blvd. Moscow 127486 Russian Federation), ⁴ Perinatal Center (85, Istomina St. Khabarovsk 680028 Russian Federation)
Objective: clinical assessment of macular blood flow in pregnancy complicated by preeclampsia.

Methods: 102 women aged from 19 to 55 y.o. participated in the study. The main group – 46 pregnant women with preeclampsia; the 1st experimental group – 20 women with physiological gestation course; the 2nd experimental group – 16 non-pregnant women with occlusions of the branches of the central retinal vein; the control group – 20 healthy women. We studied macular blood flow and the level of endothelin-1 in lacrimal fluid with optical coherence tomography method. The study was conducted on the 35–36th week of pregnancy and in 6–9 months after delivery.

Results: We determined the correlation between endothelial dysfunction progression (as evidenced by high levels of endothelin-1 in the lacrimal fluid) and development of vascular pathology of posterior segment of the eye.

Conclusions: High risk factors for the development of vascular pathology of posterior segment of the eye in the after-delivery period: decrease of the total average vascular density in the superficial plexus by 20% or more in the III trimester of gestation, decrease of subfoveal thickness of the choroid by 15% or more, absence of positive dynamics of optical coherence tomography values in 6–9 months after delivery.

Keywords: pregnancy, macular blood flow, optical coherence tomography, endothelial dysfunction

Pacific Medical Journal, 2019, No. 2, p. 25–28.

© Хафизьянова Р.Х., Бурыкин И.М., Алеева Г.Н., 2019

УДК 615.1:615.22:338.5

DOI: 10.17238/Pmj1609-1175.2019.2.28–32

Пути совершенствования системы финансовой доступности лекарственных препаратов для населения Российской Федерации

Р.Х. Хафизьянова¹, И.М. Бурыкин¹, Г.Н. Алеева²

¹ Казанский государственный медицинский университет (421111, г. Казань, ул. Бутлерова, 49),

² АО «Нижфарм» (603950, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, 7)

Цель: определение детерминант финансовой доступности лекарственных препаратов (ЛП) для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы» после введения государственной регистрации цен. **Материал и методы.** Для оценки стоимости единицы использован подход, основанный на установленных суточных дозах (defined daily dose – DDD). Для изучения были выбраны основные ЛП для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы (С категория АТХ). На основе DDD рассчитывали стоимость – price DDD (pDDD). Для анализа была сформирована база данных зарегистрированных цен фармпроизводителей лекарственных препаратов за 2010–2016 гг. Определялись оценки генеральной совокупности, максимальные и минимальные показатели и динамика цен за исследуемый период. **Результаты.** Установлено, что динамика цен на исследованные ЛП с 2010 по 2016 гг. менялась неоднозначно и была сходной с показателями Федеральной службы государственной статистики, но с 2015 г. здесь регистрировались и различия. **Заключение.** Необходимо совершенствование системы обеспечения финансовой доступности для населения ЛП для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: фармакоэкономика, стоимость установленной суточной дозы, сердечно-сосудистые заболевания

Фармакоэкономика – научно-практическое направление, возникшее на стыке клинической фармакологии, фармации и экономики здравоохранения и ставящее своей целью решение задач, позволяющих оценить стоимость медицинских технологий. Этот раздел науки включает в себя набор инструментов, позволяющих провести оценку различных программ лечения с позиций соотношения их терапевтической

эффективности и стоимости. Следует отметить, что фармакоэкономический анализ – часть клинко-экономического анализа, который решает вопросы оценки не только лекарственного обеспечения, но и методов диагностики и лечения различных заболеваний. В рамках фармакоэкономики большинство исследователей проводит оценку финансового преимущества новых технологий или лекарственных препаратов (ЛП). Однако для полноценного анализа здесь необходима оценка динамики затрат пациентов