

На правах рукописи

Краснолуцкая Елизавета Игоревна

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕТЧАТКИ
ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТОНИИ ПОЧЕЧНОГО ГЕНЕЗА С
ТРОМБОТИЧЕСКОЙ МИКРОАНГИОПАТИЕЙ**

3.1.5. – Офтальмология

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2023

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»

Научные руководители:

Доктор медицинских наук,
профессор

Шелудченко Вячеслав Михайлович

Доктор медицинских наук,
профессор

Козловская Наталья Львовна

Официальные оппоненты:

Киселева Татьяна Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения РФ, начальник отдела ультразвуковых исследований

Воробьева Ирина Витальевна доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, профессор кафедры офтальмологии

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения РФ

Защита состоится 17 апреля 2023г. в 14-00 на заседании диссертационного совета 24.1.174.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова» по адресу: 119021, Москва, ул.Россолимо д.11, корп. А, Б.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте www.niigb.ru Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук

Иванов М.Н.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Злокачественная артериальная гипертония (ЗАГ) – клинический синдром, характеризующийся тяжелой диастолической артериальной гипертонией (АГ) (ДАД>120 мм.рт.ст.) с признаками ишемического повреждения органов-мишеней – почек, сердца, головного мозга, глаз [ESH-ESC Guidelines for the management of arterial hypertension, 2007]. Заболевание является орфанным (частота встречаемости ЗАГ в европейской популяции – 2-3 случая на 100,000 населения [Domek M. et al., 2020]).

ЗАГ - одна из причин тромботической микроангиопатии (ТМА) – особого варианта поражения сосудов органного микроциркуляторного русла (МЦР) (главным образом, почек и головного мозга), которую выявляют примерно у четверти пациентов, госпитализированных с диагнозом ЗАГ [Tsai H.M., 2016; Van Den Born V.J. et al., 2005]. С другой стороны, известно, что приблизительно у 13% пациентов с ТМА разного генеза развивается ЗАГ [Rodríguez-Pintó I. et al. 2015]. Причиной ЗАГ также может быть любое заболевание почек не микроангиопатической природы, в первую очередь, гломерулонефриты и нефропатии, обусловленные поражением почечных сосудов, а также эссенциальная артериальная гипертония [Judd E. et al. 2014].

В настоящее время офтальмопатология при ЗАГ описана довольно скудно. В основном работы посвящены изучению морфологических изменений структур глазного дна [Hammond S. Et al. 2006; Dhami A. et al. 2019; Lee C.S. et al. 2019]. Не исследованы глазные проявления ЗАГ в зависимости от характера поражения почек, в том числе при наличии синдрома ТМА.

Учитывая анатомическое сходство МЦР почек и глаза, комплексное исследование анатомии и функции глазных структур, а также офтальмогемодинамики, могло бы позволить определить характер и степень вовлечения глаза в патологический процесс при ЗАГ почечного генеза, как ассоциированной с ТМА, так и немикроангиопатической природы, определить прогностические признаки прогрессирования болезни и ее форм.

Цель работы: оценка морфофункциональных показателей глаза при ЗАГ у пациентов с наличием почечной ТМА, подтвержденной морфологически, в сравнении с пациентами, с поражением почек иного генеза.

Задачи исследования

1. Оценить показатели световой чувствительности, биоэлектрического потенциала сетчатки в совокупности с параметрами глазного кровотока и структурой сетчатки и хориоидеи у пациентов в группе ЗАГ без ТМА.
2. Оценить показатели световой чувствительности, биоэлектрического потенциала сетчатки вместе с параметрами глазного кровотока и структурой сетчатки и хориоидеи у пациентов в группе ЗАГ с ТМА.
3. Сравнить вышеперечисленные морфофункциональные показатели в обеих группах.
4. Сравнить «неофтальмологические» показатели: АД и характеристики функции почек у пациентов с ЗАГ при почечной ТМА, и пациентов с нефропатиями другого генеза.
5. Проанализировать взаимосвязь изученных «глазных» и «неглазных» показателей у пациентов с ЗАГ при почечной ТМА и пациентов с нефропатиями другого генеза.

Научная новизна

1. Определен спектр морфофункциональных и гемодинамических изменений глаза при злокачественной артериальной гипертонии, сочетающейся с почечной тромботической микроангиопатией или с заболеваниями почек не микроангиопатической природы на основе современных высокотехнологичных методов исследования.
2. Впервые определены маркеры тромботической микроангиопатии глаза при злокачественной артериальной гипертонии почечного генеза по данным оптической когерентной томографии.
3. Определены особенности поражения микроциркуляторного русла сетчатки при злокачественной артериальной гипертонии с наличием почечной тромботической микроангиопатии и при заболевании почек не

мироангиопатической природы по данным оптической когерентной томографии с функцией ангиографии.

4. Определены особенности ретробульбарного кровотока при злокачественной артериальной гипертонии почечного генеза по данным цветового доплеровского картирования.
5. Выявлены особенности функционального поражения сетчатки по данным мультифокальной электроретинографии и микропериметрии при злокачественной артериальной гипертонии с наличием почечной тромботической микроангиопатии и при заболевании почек не микроангиопатической природы при поквadrантном анализе.
6. Доказано развитие ишемического поражения сетчатки, ассоциированного со злокачественной артериальной гипертонией почечного генеза, с большей степенью выраженности при ренальной тромботической микроангиопатии, чем при нефропатиях иного генеза.
7. Высказано обоснованное предположение, что вероятным патогенетическим механизмом морфофункциональных и гемодинамических ишемических изменений органа зрения при злокачественной артериальной гипертонии, ассоциированной с почечной тромботической микроангиопатией, является хроническая тромботическая микроангиопатия глаза.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Продемонстрирована необходимость офтальмологического обследования пациентов с артериальной гипертонией и подозрением на нее для выявления симптомов поражения органа зрения в целях своевременной диагностики злокачественного варианта этого заболевания.
2. Определены морфофункциональные и гемодинамические глазные проявления злокачественной артериальной гипертонии почечного генеза.
3. Определены биомаркеры тромботической микроангиопатии глаза при злокачественной артериальной гипертонии почечного генеза, которые

могут быть использованы при предварительной прогностической оценке данного синдрома.

4. Показана высокая информативность дополнительных неинвазивных офтальмологических методов исследования (оптической когерентной томографии, оптической когерентной томографии с функцией ангиографии, цветового доплеровского картирования, компьютерной микропериметрии, мультифокальной электроретинографии) с целью обнаружения симптомов тромботической микроангиопатии глаза при злокачественной артериальной гипертензии, что особенно важно у пациентов с противопоказанием к проведению нефробиопсии.

Методология и методы диссертационного исследования

Диссертационная работа выполнена в соответствии с принципами научного исследования и в дизайне проспективного сравнительного исследования с использованием современных клинических, инструментальных и статистических методов

Положения, выносимые на защиту:

1. Для злокачественной артериальной гипертензии почечного генеза характерно поражение сетчатки ишемического характера, более выраженное у пациентов с тромботической микроангиопатией.
2. При прогрессировании системной тромботической микроангиопатии, проявляющейся ухудшением функции почек и нарастанием артериального давления, нарастают признаки ишемии сетчатки.
3. Вероятным патогенетическим механизмом обнаруженных морфофункциональных и гемодинамических изменений органа зрения при злокачественной артериальной гипертензии, ассоциированной с почечной тромботической микроангиопатией, является хроническая тромботическая микроангиопатия глаза, что обусловлено сходством микроциркуляторного русла почек и глаза.
4. В качестве прогностически неблагоприятного офтальмологического признака наличия и прогрессирования тромботической микроангиопатии

глаза можно рассматривать истончение внутреннего ядерного слоя сетчатки с элевацией наружного плексиформного и наружного ядерного слоев.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность проведенных исследований и их результатов определяется достаточным для выполнения поставленных задач объемом материала, с использованием современного офтальмологического и общеклинического оборудования. Статистическая обработка полученных результатов выполнены с применением современных методов.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на конференциях: Конференция «Лига молодых офтальмологов» НИИ ГБ (Уфа, 2021), Конференция молодых ученых «Федоровские чтения» МНТК им С.Н. Федорова, 2021 (Москва), Актуальные вопросы нейроофтальмологии НМИЦН им. академика Н.Н. Бурденко, 2022 (Москва), заседании проблемной комиссии ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова».

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автор участвовал в наборе больных, проведении клинических исследований, обработке полученных результатов, статистического материала, а также в подготовке публикаций по теме диссертации.

Внедрение результатов работы

Результаты работы внедрены в работу консультативно-диагностического отделения ФГБНУ «НИИГБ им. М.М.Краснова».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, 5 из которых в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 131 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора научной литературы, материалов и методов исследований, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы. Диссертация

иллюстрирована 25 таблицами и 31 рисунком. Список литературы включает 121 источник (28 отечественных и 93 зарубежных).

Содержание работы

Характеристика клинического материала и методы исследования.

Клинические офтальмологические исследования выполнены в ФГБНУ «НИИ глазных болезней им. М.М. Краснова» у 45 (90 глаз) пациентов с диагнозом ЗАГ, из которых 1-я группа - 25 (50 глаз) – с почечной ТМА, подтвержденной морфологически посредством нефробиопсии (21 мужчина, 4 женщины; средний возраст- $41,40 \pm 5,5$), 20 -2-я группа – с нефропатиями другого генеза (17- мужчин, 3 женщины; средний возраст- $42,4 \pm 10,4$). Все пациенты наблюдались совместно с отделением нефрологии ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ» г. Москва. Контрольную группу (3-я) составили 25 здоровых добровольцев (50 глаз) в возрасте от 25 до 45 лет без АГ и патологии почек, глаза и сердечно-сосудистой системы.

Диагноз ЗАГ устанавливали на основании показателей ДАД более 120 мм рт. ст. до начала антигипертензивной терапии. Клинически наличие ТМА диагностировали на основании данных лабораторных анализов: наличии микроангиопатической гемолитической анемии (МАГА) (снижение гемоглобина в крови в сочетании с повышением ЛДГ и/или со снижением гаптоглобина и/или шизоцитозом в мазке периферической крови) и тромбоцитопении (количество тромбоцитов менее 150 000 в 1 мкл или снижение их числа $>25\%$ от базального уровня) у пациентов с острым повреждением почек, изолированным или сочетающимся с нарушением функции других органов вследствие микроциркуляторных тромбозов. Независимо от лабораторных признаков ТМА основным критерием включения пациентов с ЗАГ в 1-ю или 2-ю группу считали морфологическую картину ТМА (острой, хронической, а также их сочетания), либо иной нефропатии, обнаруженные при проведении биопсии почки.

«Внеглазные» клинические проявления у пациентов с ЗАГ

Наиболее частыми проявлениями ишемического поражения органов были: *Поражение сердца.* По данным эхокардиографии отмечалась гипертрофия левого желудочка сердца у всех пациентов 1-й группы (25 пациентов- 100%) и 18 из 20 пациентов –2-й группы (90%). *Венозные тромбозы.* Тромбозы глубоких вен нижних конечностей по данным ультразвукового исследования были выявлены у 10 пациентов 1-й группы (40%), 4 пациентов 2-й группы исследования (20%). *Поражение ЦНС* имели 24 пациента (96%) 1-й группы и 18 пациентов (90%) 2-й группы. Оно было представлено: головными болями: 21 пациент 1-й группы (84%), 18 пациентов 2-й группы (90%); головокружениями: 9 пациентов 1-й группы (36%), 4 пациента 2-й группы (20%); когнитивными нарушениями вследствие гипертонической энцефалопатии: 5 пациентов 1-й группы (20%), 1 пациент 2-й группы (5%); транзиторными ишемическими атаками: 2 пациента 1-й группы (8%). *Поражение почек* отмечались у всех пациентов 1-й и 2-й группы по данным биохимического анализа крови, что проявлялось повышением уровня СКр (1-я группа: $463,9 \pm 174,2$ мкмоль/л; 2-я группа: $190,4 \pm 71,6$ мкмоль/л), а также снижением расчетной СКФ (1-я группа: $26,1 \pm 11,3$ мл/мин; 2-я группа: $45,9 \pm 12,6$ мл/мин). Уровень СКр у пациентов с ЗАГ при ТМА был значимо выше, чем в группе пациентов с ЗАГ без ТМА ($p=0,000$), а уровень СКФ значимо ниже ($p=0,000$). Средний уровень общего белка во 2-й группе был ниже референсных значений, а также значимо ниже по сравнению с 1-й группой. На момент обследования на заместительной почечной терапии (системным гемодиализом) находились 8 пациентов 1-й группы (32%), 2 пациента 2-й группы (10%).

При анализе лабораторных данных обнаружено статистически значимое снижение уровня гемоглобина и тромбоцитов ($p<0,05$), а также повышение уровня ЛДГ сыворотки крови у пациентов 1-й группы по сравнению с группой контроля ($p<0,05$). Несмотря на результат статистического анализа лабораторных проявлений ТМА, в 1-й группе наблюдали пациентов без

лабораторных признаков ТМА (2 пациента), либо с неполной лабораторной картиной микроциркуляторного тромбоза (7 пациентов).

Биопсия почки была проведена всем пациентам исследуемых групп (45 человек). У всех 25-ти пациентов 1-й группы имелись признаки, характерные для хронического течения ТМА в сочетании с гистологическими признаками острой ТМА у некоторых больных, в виде отёка эндотелиальных клеток и тромбоза капилляров клубочков, миоинтимальной пролиферации и фиброза интимы вплоть до полной облитерации и тромбов в просвете мелких артерий и артериол. У пациентов 2-й группы гистологическая картина всех 20-ти пациентов (100%) была представлена признаками, характерными для разных форм гломерулонефрита.

Офтальмологические методы обследования

Помимо стандартных методов офтальмологического обследования, включающих визометрию, рефрактометрию, тонометрию, биомикроскопию, а также офтальмоскопию в условиях максимального мидриаза, проводили фоторегистрацию глазного дна, ОКТ и ОКТА, ЦДК сосудов ретробульбарного пространства, мф-ЭРГ, МП.

Фоторегистрацию глазного дна проводили с помощью фундус-камеры Topcon 3D OCT-2000FA (Япония). ОКТ проводили на приборе OCT Spectralis, «Heidelberg Engineering» (Германия). На том же приборе регистрировали изображение глазного дна в режиме аутофлюоресценции. Изменения МЦР сетчатки оценивали с помощью ОКТА на приборе (REVO, Optopol, Польша). Регистрацию мф-ЭРГ проводили в соответствии со стандартами ISCEV (Международного общества клинических электрофизиологов зрения) на приборе EP-1000 Multifocal Tomey (Германия). Световую чувствительность определяли на приборе MAIA (Macular Integrity Assessment), CenterVue, Италия). Для оценки состояния кровотока сосудов ретробульбарного пространства применяли доплеровское картирование в режимах ЦДК при помощи многофункционального ультразвукового прибора экспертного класса Voluson E8 с использованием линейного датчика частотой 11L.

Всего выполнено 679 офтальмологических исследований.

Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием методов параметрического и непараметрического анализа в пакете программы IBM SPSS Statistics v.26. При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента. Корреляционный анализ выполняли с помощью расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Уровень значимости p принимали менее 0,05. При значении p -уровня критерия меньше 0,05 признавалось статистически значимое влияние независимого фактора на разброс средних значений.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Глазные жалобы предъявляли 36 пациентов, из которых 18 пациентов (11 и 7 человек из 1-й и 2-й группы соответственно) отмечали одностороннее или двустороннее снижение остроты зрения, 24 пациента (16 и 8 человек из 1-й и 2-й группы соответственно) - преходящие нарушения зрения (ПНЗ) одного или обоих глаз длительностью до 15 мин в виде «затуманивания» зрения, ощущения темных пятен перед глазами, трудности фокусировки или выпадения части поля зрения. Чаще подобные жалобы возникали на фоне повышения АД. У трех пациентов снижение остроты зрения было первым клиническим проявлением ЗАГ, ассоциированной с ТМА, что послужило причиной обращения к офтальмологу.

У пациентов обеих групп выявлена достаточно высокая некорригированная и максимальная корригированная острота зрения. Среднее значение МКОЗ в 1-й группе (50 глаз) - $0,87 \pm 0,14$, во 2-й (40 глаз) - $0,95 \pm 0,06$ с нормальными показателями офтальмотонуса.

Результаты офтальмоскопии были представлены различными степенями гипертонической ангиоретинопатии (в соответствии с классификацией М.Л. Краснова) у всех обследованных пациентов. У 100% пациентов обеих групп установлено наличие признаков билатерального гипертонического ангиосклероза сетчатки: сужение и прямолинейных ход

артерий, симптом «серебряной проволоки»; нарушение нормального ветвления ретинальных артерий (симптом «бычьих рогов»); венозные изменения в виде расширения и неравномерности их калибра, извитости; артериовенозные перекресты (симптом Салюса-Гунна 1-3 степени).

Поражение сетчатки (гипертоническая ретинопатия -ГР) было представлено наличием: геморрагий в макуле и по ходу сосудистых аркад, твердых экссудатов в макуле, формирующих полную или неполную фигуру звезды, «ватобразных» очагов по ходу сосудистых аркад и у ДЗН, очагов твердых друз в макуле. Различные признаки ретинопатии и их сочетание отмечалось билатерально у 22-х пациентов (88%) - 44 глаза в 1-й группе, 10-ти пациентов 2-й группы (50%) - 20 глаз. Помимо признаков ГР при офтальмоскопии обнаружен отек ДЗН у 4 пациентов (8 глаз) 1-й группы с ЗАГ при ТМА. Твердые экссудаты и «ватобразные» очаги достоверно чаще были обнаружены у пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й ($p < 0,05$). Статистически значимых отличий в частоте встречаемости других офтальмоскопических признаков между двумя группами не было ($p > 0,05$).

Исследование сетчатки с помощью **ОКТ** проведено всем пациентам с ЗАГ (45 человек, 90 глаз), по данным которой выявлены очаговые изменения, соответствующие обнаруженным офтальмоскопическим симптомам: гиперрефлективные включения в наружных слоях сетчатки по данным ОКТ соответствовали очагам отложения твердых экссудатов по данным офтальмоскопии, участки дезорганизации внутренних слоев сетчатки - локализации «ватобразных» очагов. Гиперрефлективные очаги и участки утолщения слоя нервных волокон достоверно чаще встречались в группе пациентов с ЗАГ при ТМА ($p < 0,05$). Статистически значимых отличий в частоте встречаемости других ретинотомографических признаков между 1-й и 2-й группами не было ($p > 0,05$).

У пациентов обеих групп с ЗАГ в макулярной зоне сетчатки обнаружены билатеральные, преимущественно множественные локальные участки истончения внутреннего ядерного слоя сетчатки (ВНЯС) с компенсаторной

элевацией наружного плексиформного и наружного ядерного слоев (в 1-й группе от 2 до 7 в зоне сканирования сетчатки одного глаза; во 2-й – от 1 до 3 очагов). При качественном анализе полученных томографических данных большинство очагов имели периваскулярную локализацию у пациентов обеих групп. В группе контроля подобные ОКТ- очаги обнаружены не были. Очаги локального истончения ВНЯС статистически достоверно чаще обнаружены в группе пациентов с ТМА по сравнению с группой без ТМА - в 1-й группе очаги обнаружены у 22-х пациентов (88%), во 2-й - у 9 пациентов (45%) ($p < 0,05$).

При анализе количественных показателей ОКТ выявлено статистически значимое снижение общей толщины ВНЯС в 1-й (средняя толщина $25,78 \pm 2,79$ мк) и 2-й группе (средняя толщина $28,76 \pm 2,52$ мк) обследуемых пациентов по сравнению с группой контроля, более выраженное в группе пациентов с почечной ТМА ($p = 0,000$).

При анализе толщины хориоидеи выявлено статистически значимое ее снижение у пациентов с ЗАГ при почечной ТМА по сравнению с контрольной группой ($p = 0,000$), как средней рассчитанной толщины сканируемой зоны, так и отдельно фовеолярной области. Толщина хориоидеи у пациентов с ЗАГ без почечной ТМА была статистически достоверно выше, чем у пациентов 1-й группы и группы контроля ($p = 0,000$).

У пациентов 1-й группы выявлена статистически достоверная корреляционная связь между толщиной ВНЯС и уровнем гемоглобина ($r = 0,324; p = 0,022$) и тромбоцитов крови ($r = 0,486; p = 0,000$), а также между количеством очагов ВНЯС и уровнем САД ($r = 0,478; p = 0,000$) и уровнем ЛДГ ($r = 0,360; p = 0,049$) сыворотки крови. Показатели общей и центральной толщины хориоидеи у пациентов 1-й группы статистически значимо коррелировали с уровнем САД ($r = (-)0,392; p = 0,005$), ДАД ($r = (-)0,392; p = 0,005$).

При исследовании глазного дна в режиме **аутофлюоресценции** у 4х пациентов 1-й группы выявлены очаги гиперфлюоресценции, окруженные участками гипофлюоресценции, по ходу сосудистых аркад, отражающие очаговое повреждение РПЭ, вероятно связанное с нарушением

кровообращения и зонами ишемии в хориоиде. У 2-х пациентов отмечались единичные очаги (не более 5-ти очагов), у 2х других пациентов обнаружены множественные очаги. При офтальмоскопии в соответствующей локализации обнаружены зоны диспигментации. Подобных изменений у пациентов в группе ЗАГ без ТМА, а также в группе контроля обнаружено не было.

При анализе результатов **ОКТА** обнаружены участки нарушения микроциркуляции сетчатки на уровне глубокого и поверхностного сосудистых сплетений (ГКС и ПКС), а также изменения площади фовеолярной аваскулярной зоны (ФАЗ). При анализе площади ФАЗ выявлено статистически значимое ее расширение в ГКС сетчатки в 1-й группе по сравнению с группой контроля и 2-й группой ($p < 0,05$). Статистически значимых различий площади ФАЗ между 2-й группой и группой контроля выявлено не было ($p > 0,05$). Площадь ФАЗ в ПКС была так же достоверно больше у пациентов 1-й группы по сравнению с группой контроля ($p = 0,045$), статистически значимого различия между 2-й группой и группой контроля выявлено не было ($p > 0,05$).

При анализе сосудистой плотности (VD) ГКС сетчатки во всех сегментах периферии и парафовеа выявлено статистически значимое снижение плотности кровотока у пациентов с ЗАГ как 1-й, так и 2-й группы по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). При этом показатель общей плотности кровотока глубокого капиллярного сплетения был статистически достоверно ниже в 1-й группе по сравнению со 2-й группой ($p = 0,037$), а также ниже в зоне парафовеа, а именно в NS ($p = 0,000$) и TS ($p = 0,005$) (таб.1). В зоне перифовеа статистически значимых отличий плотности кровотока глубокого капиллярного сплетения между 1-й и 2-й исследуемыми группами не выявлено ($p > 0,05$).

При анализе сосудистой плотности ПКС снижение VD выявлено только в зоне парафовеа в SS и NS у пациентов как 1-й, так и 2-й группы по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$), более выраженное в SS в 1-й группе по сравнению со 2-й ($p = 0,02$).

Таблица 1. Показатели кровотока ГКС сетчатки (по сегментам) по данным ОКТА ($M \pm SD$).

	ЗАГ с ТМА(1) (n=50)*	ЗАГ без ТМА(2) (n=40)*	Контрольная группа (3) (n=50)*	p (парные сравнения групп)
VD перифовеа: SS (верхний сегмент)	39,03±2,5	39,8±1,47	40,66±2,20	p1,2=0,659 p1,3=0,042** p2,3=0,037**
IS (нижний сегмент)	38,8±2,26	39,57±1,1	41,26±1,23	p1,2=0,236 p1,3=0,012** p2,3=0,025**
NS (назальный сегмент)	38,95±2,51	39,91±0,8	40,52±1,85	p1,2=0,872 p1,3=0,015** p2,3=0,029**
TS (височный сегмент)	38,72±1,84	39,77±1,15	40,51±2,46	p1,2=0,475 p1,3=0,015** p2,3=0,032**
VD парафовеа: SS (верхний сегмент)	38,51±3,29	39,59±1,61	41,48±1,58	p1,2=0,946 p1,3=0,011** p2,3=0,021**
IS (нижний сегмент)	38,64±3,12	39,32±1,52	41,41±1,4	p1,2=0,672 p1,3=0,009** p2,3=0,021**
NS (назальный сегмент)	36,42±5,12	40,3±1,37	41,31±1,25	p1,2=0,000** p1,3=0,000** p2,3=0,045**
TS (височный сегмент)	38,71±2,12	40,43±1,23	41,64±1,34	p1,2=0,005** p1,3=0,003** p2,3=0,036**

*- n – количество глаз, **- достоверность различий между группами $p < 0,05$.

В результате корреляционного анализа данных ОКТА в ГКС и клинико-лабораторных показателей пациентов 1-й группы обнаружена статистически значимая связь средней силы между общей сосудистой плотностью с одной стороны и САД, креатинином и ЛДГ с другой (соответственно $r = (-)0,294$, $p = 0,038$; $r = (-)0,416$, $p = 0,003$; $r = (-)0,345$, $p = 0,045$). У пациентов 2-й группы статистически значимой корреляционной связи между показателями сосудистой плотности VD ГКС и лабораторно-клиническими данными обнаружено не было ($p > 0,05$). Статистически значимых корреляционных связей между данными ОКТА в ПКС и клинико-лабораторными показателями пациентов 1-й, так и 2-й групп не было ($p > 0,05$).

Исследование кровотока в сосудах ретробульбарного пространства методом ЦДК проведено у 23 пациентов (46 глаз) 1-й группы, 17 (34 глаза)- во 2-й.

При анализе количественных показателей доплерографии в ГА у пациентов обеих групп выявлено статистически значимое повышение максимальной систолической скорости кровотока V_{syst} по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$) (таб.2); при этом во 2-й группе данный показатель был статистически достоверно выше, чем в 1-й ($p = 0,022$). Минимальная диастолическая скорость кровотока V_{diast} во 2-й группе также была статистически значимо повышена по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$), достоверного отличия данного показателя 1-й группы по сравнению с группой контроля выявлено не было ($p > 0,05$). Статистически значимого отличия индекса вазорезистентности RI в обеих группах по сравнению с группой контроля обнаружено не было ($p > 0,05$).

При анализе количественных показателей кровотока в ЦАС обнаружено значимое снижение как максимальной систолической V_{syst} , так и минимальной диастолической скорости V_{diast} , а так же повышение индекса вазорезистентности RI в 1-й группе по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Во 2-й группе также выявлено статистически значимое по сравнению с группой контроля снижение V_{syst} в ЦАС ($p < 0,05$) без достоверного отличия показателей V_{diast} и RI ($p > 0,05$). При сравнении скоростных показателей кровотока в ЦАС между 1-й и 2-й группами значимого отличия показателя V_{syst} получено не было ($p > 0,05$); показатели V_{diast} и RI были достоверно ниже в 1й группе.

При анализе количественных показателей кровотока в ЗКЦА пациентов 1-й группы обнаружено статистически достоверное снижение скорости кровотока (V_{diast} и V_{syst}) с повышением индекса вазорезистентности RI как в латеральных, так и медиальных ветвях артерий по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$) (таб.2). Во 2-й группе показатель V_{syst} в данных сосудах по сравнению группой контроля был также статистически значимо ниже ($p < 0,05$)

без достоверного отличия показателей Vdiast и RI ($p>0,05$). Статистически значимого отличия показателя Vsyst между 1-й и 2-й группами получено не было ($p>0,05$); показатели Vdiast и RI были достоверно ниже в 1й группе.

Таблица 2. Показатели кровотока в сосудах ретробульбарного пространства по данным ЦДК ($M\pm SD$)

Показатели	ЗАГ с ТМА(1) (n=46)*	ЗАГ без ТМА(2) (n=34)*	Контрольная группа(3) (n=50)*
ГА Vsyst (см/сек)	40,58±3,89**	44,49±4,41**	37,42±3,72
ГА Vdiast (см/сек)	9,07±2,92	12,36±2,54**	10,57±1,8
ГА RI	0,75±0,07	0,74±0,06	0,75±0,07
ЦАС Vsyst (см/сек)	9,01±2,34**	9,98±2,17**	14,63±2,04
ЦАС Vdiast (см/сек)	1,87±1,48**	3,7±2,15	4,75±1,07
ЦАС RI	0,89±0,11**	0,7±0,15	0,7±0,06
ЗКЦА мед. Vsyst (см/сек)	10,18±1,25**	10,93±2,53**	15,0±1,42
ЗКЦА мед. Vdiast (см/сек)	2,1±0,83**	4,1±1,34	4,17±1,32
ЗКЦА мед RI	0,84±0,07**	0,64±0,2	0,6±0,1
ЗКЦА лат. Vsyst (см/сек)	10,82±1,9**	11,07±1,69**	14,29±1,29
ЗКЦА лат. Vdiast (см/сек)	2,27±1,54**	4,2±1,41	4,28±1,53
ЗКЦА лат. RI	0,83±0,07**	0,6±0,16	0,6±0,1

*- n – количество глаз, **- достоверность различий $p<0,05$ относительно контрольной группы.

У 13 пациентов 1-й группы (56%) и у 9 пациентов 2-й группы (53%) отмечались признаки асимметрии количественных спектральных характеристик доплеровского сдвига частот при сравнении данных исследования правого и левого глаз.

При проведении корреляционного анализа в 1-й группе выявлена статистически достоверная прямая связь между максимальной систолической скоростью кровотока в ГА (Vsyst) и числом тромбоцитов ($r=0,298$, $p=0,036$). Во 2-й группе достоверных корреляционных связей между кровотоком в ГА и клиничко-лабораторными данными выявлено не было ($p>0,05$). Помимо этого, выявлена прямая корреляционная связь между показателями кровотока в ЦАС с некоторыми лабораторными показателями, а именно: RI и ЛДГ ($r=0,446$, $p=0,001$); Vsyst и гемоглобином ($r=0,338$, $p=0,016$), а также кровотока в латеральных и медиальных ЗКЦА: Vdiast и ЛДГ ($r=(-)0,412$, $p=0,003$), RI и ЛДГ

($r=0,383$, $p=0,006$), V_{syst} и гемоглобином ($r=0,428$, $p=0,002$), V_{syst} и тромбоцитами ($r=0,355$, $p=0,011$). Во 2-й группе выявлена статистически достоверная корреляционная связь показателей V_{syst} и V_{diast} в ЦАС и уровнем СКр ($r=(-)0,498$, $p=0,00$; $r=(-) 0,298$, $p=0,036$).

При исследовании световой чувствительности с помощью МП обнаружено статистически значимое снижение средней световой чувствительности (дБ) во всех квадрантах исследуемого поля зрения (верхне-височном, ниже-височном, верхне-носовом, ниже-носовом) в обеих исследуемых группах по сравнению с группой контроля ($p<0,05$). При этом световая чувствительность у пациентов 1-й группы была достоверно ниже в 3-х квадрантах (ниже-височном ($p=0,005$), ниже-носовом ($p=0,014$) и верхне-носовом ($p=0,005$)) по сравнению с аналогичными показателями пациентов 2-й группы (таб.3).

Таблиц 3. Данные микропериметрии ($M\pm SD$)

Средняя световая чувствительность (MS, дБ)	ЗАГ с ТМА(1) (n=50)*	ЗАГ без ТМА(2) (n=40) *	Контрольная группа(3) (n=50)*	p (парные сравнения групп)
MS-BB	24,04±3,99	26,28±2,78	29,56±0,39	$p_{1,2}=0,096$ $p_{1,3}=0,000^{**}$ $p_{2,3}=0,000^{**}$
MS-NB	23,00±5,64	26,59±2,79	29,31±1,00	$p_{1,2}=0,005^{**}$ $p_{1,3}=0,000^{**}$ $p_{2,3}=0,000^{**}$
MS-BH	23,45±3,72	26,5±2,61	29,26±1,54	$p_{1,2}=0,005^{**}$ $p_{1,3}=0,000^{**}$ $p_{2,3}=0,000^{**}$
MS-NH	22,41±5,10	25,89±2,75	29,46±0,44	$p_{1,2}=0,014^{**}$ $p_{1,3}=0,000^{**}$ $p_{2,3}=0,000^{**}$

*- n – количество глаз, **- достоверность различий $p<0,05$ между группами.

У пациентов 1-й группы выявлена статистически значимая корреляционная связь между уровнем САД и показателями средней световой чувствительности в BB ($r=(-)0,322$; $p=0,022$), BH ($r=(-)0,299$; $p=0,035$) и NH квадрантах ($r=(-)0,373$; $p=0,008$); между уровнем эритроцитов, тромбоцитов крови и световой чувствительностью в NB квадранте (соответственно $r=0,300$; $p=0,034$ и

$r=0,312;p=0,040$), а также уровнем ЛДГ сыворотки крови и световой чувствительностью в ВВ квадранте ($r=(-)0,352;p=0,047$).

У пациентов 2-й группы выявлена статистически значимая корреляционная связь между уровнем САД и показателями средней световой чувствительности в НВ ($r=(-)0,412; p=0,015$), и НН ($r=(-)0,375; p=0,031$) квадрантах, а так же ДАД и средней световой чувствительностью в НВ квадранте ($r=(-) 0,415; p=0,011$).

При анализе топографии биопотенциала сетчатки с помощью мф-ЭРГ как по кольцам, так и по квадрантам обнаружено статистически значимое в обеих группах по сравнению с группой контроля снижение средней плотности биопотенциала сетчатки P1 (амплитуда в расчете на угловой градус площади сетчатки, нВ/град²- DP1) во всех исследуемых зонах мф-ЭРГ ($p<0,05$), отличия латентности P1 были статистически незначимы ($p>0,05$). У пациентов 1-й группы снижение плотности биопотенциала P1 во всех квадрантах, кроме НН, а также в 4 и 5 кольцах мф-ЭРГ было статистически значимо больше по сравнению со 2-й группой ($p<0,05$) (таб. 4).

Таблица 4. Данные мф-ЭРГ (анализ по квадрантам) (M±SD)

Показатель (нВ/град ²)	ЗАГ с ТМА(1) (n=50)*	ЗАГ без ТМА(2) (n=40)*	Контрольная группа(3) (n=50)*	p (парные сравнения групп)
DP1-ВВ	8,8±3,8*	13,5±2,5*	17±2,6	p1,2=0,000* p1,3=0,000* p2,3=0,000*
DP1-НВ	11,2±3,5*	13,2±3,1*	18,1±4,3	p1,2=0,041* p1,3=0,000* p2,3=0,000*
DP1-ВН	11,4±3,3*	13,9±3,3*	18,1±2,4	p1,2=0,023* p1,3=0,000* p2,3=0,000*
DP1-НН	12,6±2,7*	12,6±3,3*	20,4±2,7	p1,2=1,000 p1,3=0,000* p2,3=0,000*

*- достоверность различий между группами $p<0,05$, n – количество глаз.

В 1-й группе выявлена статистически значимая обратная корреляционная связь между ДАД и DP1 в НВ квадранте мф-ЭРГ ($r=(-)0,416 p=0,003$), а также прямая корреляционная связь между уровнем гемоглобина крови и DP1 в аналогичном квадранте ($r=0,327 p=0,020$), а также обратная корреляция между ЛДГ сывороткой крови и DP1 в центральном гексагоне ($r=(-)0,311 p=0,035$) и

5 кольца мф-ЭРГ ($r=(-)0,306$ $p=0,031$) и прямая корреляция между уровнем гемоглобина и DP1 в центральном гексагоне ($r=0,355$ $p=0,011$) и 4 кольца мф-ЭРГ ($r=0,332$ $p=0,019$).

У пациентов 2-й группы обнаружена статистически значимая обратная корреляционная связь между ДАД и DP1 в НН ($r=(-)0,395$ $p=0,012$ и ВН $r=(-)0,375$ $p=0,017$) мф-ЭРГ, прямая корреляционная связь между расчетной СКФ и DP1 в аналогичных квадрантах ($p<0,05$), а также обратная корреляция между САД и DP1 в 2-4 кольцах мф-ЭРГ ($p<0,05$).

Выводы

1. На достаточном клиническом материале (45 пациентов, 90 глаз) определены морфофункциональные изменения сетчатки и показатели офтальмогемодинамики при злокачественной артериальной гипертонии, ассоциированной с почечной тромботической микроангиопатией, подтвержденной морфологически, и при немикроангиопатическом поражении почек в сравнительном аспекте.
2. Для злокачественной артериальной гипертонии при немикроангиопатическом поражении почек по данным ОКТ характерно увеличение толщины хориоидеи ($413,78\pm 67,69$ мк; контроль $307,63\pm 41,45$ мк; $p=0,000$), снижение общей толщины внутреннего ядерного слоя сетчатки ($28,76\pm 2,52$ мк; контроль $32,47\pm 2,7$ мк; $p=0,000$), а также формирование единичных очагов истончения внутреннего ядерного слоя с элевацией наружного плексиформного и наружного ядерного слоев периваскулярной локализации ($p=0,000$). Ишемическое поражение микроциркуляторного русла сетчатки по данным ОКТА представлено снижением сосудистой плотности во всех сканируемых сегментах пара- и перифовеа на уровне преимущественно глубокого капиллярного сплетения ($p<0,05$) относительно группы контроля. Особенностью офтальмогемодинамики является повышение показателей систолической (V_{syst}) и диастолической (V_{diast}) скорости кровотока в глазной артерии ($p<0,05$), а также снижение V_{syst} в ЦАС и ЗКЦА ($p<0,05$). Функциональные

изменения сетчатки при злокачественной артериальной гипертонии, ассоциированной с немикроангиопатическим поражением почек, представлены снижением уровня световой чувствительности центрального поля зрения во всех исследуемых квадрантах по данным микропериметрии ($p < 0,05$), вызванным нарушением электрогенеза сетчатки в виде снижения плотности P1 мф-ЭРГ ($p < 0,05$).

3. При злокачественной артериальной гипертонии, ассоциированной с тромботической микроангиопатией, происходит выраженное истончение хориоидеи ($211,85 \pm 54,27$ мк; контроль $298,33 \pm 40,96$ мк; $p = 0,000$), снижение общей толщины внутреннего ядерного слоя сетчатки ($25,78 \pm 2,79$ мк; контроль $32,47 \pm 2,7$ мк; $p = 0,000$), а также формирование множественных очагов истончения внутреннего ядерного слоя с элевацией наружного плексиформного и наружного ядерного слоев периваскулярной локализации ($p = 0,000$). Поражение микроциркуляторного русла по данным ОКТА представлено снижением сосудистой плотности преимущественно глубокого капиллярного сплетения во всех сегментах пара- и перифовеа ($p < 0,05$), а также расширением фовеолярной аваскулярной зоны на уровне как поверхностного, так и глубокого капиллярного сплетений ($p < 0,05$). Особенностью глазного кровотока является повышение V_{syst} в глазной артерии ($p < 0,05$), а также снижение V_{syst} , V_{diast} и повышение индекса сосудистого сопротивления RI в ЦАС и ЗКЦА ($p < 0,05$). Функциональные изменения сетчатки при тромботической микроангиопатии представлены снижением уровня световой чувствительности центрального поля зрения во всех исследуемых квадрантах по данным микропериметрии ($p < 0,05$), вызванным нарушением электрогенеза сетчатки в виде снижения плотности P1 мф-ЭРГ ($p < 0,05$).
4. При ЗАГ, ассоциированной с тромботической микроангиопатией, по сравнению с ЗАГ при поражении почек иного генеза происходит более выраженное снижение общей толщины внутреннего ядерного слоя сетчатки ($p = 0,000$) с увеличением количества очагов истончения

внутреннего ядерного слоя с элевацией наружного плексиформного и наружного ядерного слоев ($p=0,000$), являющихся маркерами ретинальной ишемии на уровне глубокого капиллярного сплетения ($r=(-)0,326$; $p=0,021$). При системной тромботической микроангиопатии ишемия микроциркуляторного русла сетчатки усиливается, что подтверждается достоверным снижением общей сосудистой плотности ($p=0,037$) и расширением ФАЗ ($p=0,009$) на уровне ГКС, а также достоверным снижением показателей V_{syst} и V_{diast} и повышением RI в ЦАС и ЗКЦА ($p<0,05$) по сравнению с ЗАГ при поражении почек иного генеза. Снижение световой чувствительности и угнетение электрического биопотенциала центральной сетчатки более выражено при ЗАГ в сочетании с ТМА ($p<0,05$).

5. У пациентов с ЗАГ без ТМА при нарушении функции почек и повышении АД происходит снижение систолической скорости кровотока V_{syst} в ЦАС и ЗКЦА ($p<0,05$), а также снижение световой чувствительности и угнетение электрического биопотенциала центральной сетчатки ($p<0,05$). Усиление активности системной ТМА при ЗАГ по лабораторным данным приводит к нарастанию ишемии микроциркуляторного русла сетчатки преимущественно на уровне ГКС, снижению систолической и диастолической скорости кровотока в ЦАС и ЗКЦА ($p<0,05$), с последующей общей и очаговой атрофией ВнЯС и снижением световой чувствительности, а также электрического биопотенциала сетчатки ($p<0,05$).
6. Учитывая сходство микроциркуляторного русла почек и глаза и верификацию ренальной тромботической микроангиопатии при нефробиопсии, вероятным патогенетическим механизмом обнаруженных морфофункциональных и гемодинамических изменений органа зрения при злокачественной артериальной гипертензии, ассоциированной с почечной тромботической микроангиопатией, является хроническая тромботическая микроангиопатия глаза.

Практические рекомендации

1. Всем пациентам с артериальной гипертонией необходимо проведение офтальмологического обследования для выявления симптомов поражения органа зрения в целях своевременной диагностики злокачественного течения этого заболевания.
2. При обследовании пациентов со злокачественной артериальной гипертонией рекомендуется проведение дополнительных неинвазивных офтальмологических методов исследования (оптической когерентной томографии, оптической когерентной томографии с функцией ангиографии, цветового доплеровского картирования, компьютерной микропериметрии, мультифокальной электроретинографии) в особенности у пациентов с поражением почек неясной этиологии с целью обнаружения дополнительных признаков системного поражения микроциркуляторного русла.
3. При обнаружении симптомов тромботической микроангиопатии глаза при злокачественной артериальной гипертонии необходимо направление пациентов к врачам других специальностей (нефрологу, терапевту) в целях своевременной диагностики и терапии системной тромботической микроангиопатии.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Офтальмологические аспекты функциональных и сосудистых изменений при злокачественной артериальной гипертонии почечного генеза. Шелудченко В.М., Козловская Н.Л., Смирнова Т.В., Краснолуцкая Е.И. **Вестник офтальмологии.** 2020; 136(4): 324-332. <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136042324>
2. Ишемическое поражение органа зрения при тромботической микроангиопатии, ассоциированной со злокачественной артериальной гипертонией (клинический случай). Шелудченко В.М., Козловская Н.Л., Смирнова Т.В., Краснолуцкая Е.И., Будзинская М.В., Харлап С.И., Дуржинская М.Х., Бондаренко Т.В. **Вестник офтальмологии.** 2021; 137(5): 102-112. <https://doi.org/10.17116/oftalma2021137051102>
3. Маркеры ретинальной ишемии при тромботической микроангиопатии, ассоциированной со злокачественной артериальной гипертензией, по

- данным оптической когерентной томографии. Шелудченко В.М., Козловская Н.Л., Смирнова Т.В., Краснолуцкая Е.И., Будзинская М.В., Дуржинская М.Х. **Вестник офтальмологии.** 2022;138(5.2):169–176. <https://doi.org/10.17116/oftalma2022138052169>
4. Шелудченко В.М., Козловская Н.Л., Будзинская М.В., Краснолуцкая Е.И., Дуржинская М.Х., Смирнова Т.В., Бондаренко Т.В. Роль оптической когерентной томографии с функцией ангиографии в оценке ретинальной микроциркуляции при тромботической микроангиопатии, ассоциированной со злокачественной артериальной гипертензией. **Вестник офтальмологии.** 2022;138(5.2):177–185. <https://doi.org/10.17116/oftalma2022138052177>
5. Козловская Н.Л., Стариков Д.В., Бондаренко Т.В., Волкова О.А., Столяревич Е.С., Краснолуцкая Е.И., Смирнова Т.В. Вторичная тромботическая микроангиопатия или вторичный ГУС: виноваты наркотики или злокачественная артериальная гипертензия? Клиническое наблюдение и обзор литературы. **Нефрология и диализ.** 2022. 24(3):510-518. <https://doi.org/10.28996/2618-9801-2022-3-510-518>
6. Краснолуцкая Е.И., Шелудченко В.М., Козловская Н.Л., Смирнова Т.В., Будзинская М.В. Биомаркеры тромботической микроангиопатии глаза при злокачественной артериальной гипертензии по данным оптической когерентной томографии. Сборник статей по материалам научно-практической нейроофтальмологической конференции «Актуальные вопросы нейроофтальмологии» 2022. 56-57.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия	ОКТА – оптическая когерентная томография с функцией ангиографии
АД – артериальное давление	САД - систолическое артериальное давление
ВНЯС – внутренний ядерный слой сетчатки	СКр – сывороточный креатинин
ГБ – гипертоническая болезнь	СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ГА – глазная артерия	ТМА – тромботическая микроангиопатия
ДАД – диастолическое артериальное давление	ЦАС – центральная артерия сетчатки
ДЗН – диск зрительного нерва	ЦДК – цветное доплеровское картирование
ЗАГ – злокачественная артериальная гипертензия	ФАЗ – фовеолярная аваскулярная зона
ЗКЦАмед – задняя короткая цилиарная артерия медиальная	VD – относительная сосудистая плотность
ЗКЦАлат – задняя короткая цилиарная артерия латеральная	Vdiast – конечная диастолическая скорость кровотока
ЛДГ – лактатдегидрогеназа	Vsyst – максимальная систолическая скорость кровотока
МЦР – микроциркуляторное русло	R1 – индекс резистентности или периферического сопротивления
Мф-ЭРГ – мультифокальная электроретинография	
ОКТ – оптическая когерентная томография	