

Научная статья

УДК 617.713-007.64

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2022-1-34-38>

Эндотелиальная дисфункция при окклюзиях ретинальных вен

Анастасия Александровна Филь¹, Евгений Леонидович Сорокин^{1,2}, Олег Владимирович Коленко^{1,3}¹НМИЦ «МНТК» «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Хабаровский филиал, Хабаровск²Дальневосточный медицинский университет Минздрава России, Хабаровск³Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Минздрава Хабаровского края, Хабаровск

РЕФЕРАТ

Цель. Провести сравнительный анализ уровня маркеров эндотелиальной дисфункции (ЭД) у женщин с окклюзиями ретинальных вен (ОРВ) и на фоне преэклампсии.

Материал и методы. В основную группу вошли 16 небеременных женщин с наличием ОРВ (16 глаз). Их возраст варьировал от 34 до 45 лет (в среднем 38±3,4 года). 1-я группа сравнения была сформирована 30 беременными женщинами с преэклампсией (60 глаз) в возрасте от 22 до 43 лет (30±6,9 года). 2-я группа сравнения была сформирована 20 женщинами с физиологическим течением беременности сопоставимого возраста и сроков беременности. В контрольную группу вошли 20 соматически здоровых небеременных женщин (40 глаз). Маркеры ЭД исследовались дважды в 1-й и 2-й группах сравнения (III триместр беременности и спустя 6–8 месяцев после родов). В основной и контрольной группе – однократно.

Результаты. Уровни фактора Виллебранда и эндотелина-1, которые являются основными маркерами развития ЭД, оказались высокими как у женщин основной группы (110,3±29,2% и 2,6±0,4 нг/мл соответственно), так и 1-й группы сравнения (109,3±33,2% и 2,69±1,49 нг/мл соответственно). Они статистически значимо отличались от группы контроля и 2-й группы сравнения (66,5±12,4%, 0,86±0,25 нг/мл и 64,3±7,3%, 0,96±0,28 нг/мл соответственно).

Заключение. Повышение эндотелина-1 в слезной жидкости и фактора Виллебранда в плазме крови у женщин с преэклампсией, а также сохранение их высоких уровней спустя 6–8 месяцев после родов может свидетельствовать о наличии генерализованной ЭД, которая является благоприятным фоном для развития ОРВ в отдаленном постродовом периоде.

Ключевые слова: генерализованная эндотелиальная дисфункция, окклюзии ретинальных вен, преэклампсия, эндотелин-1, фактор Виллебранда

Для цитирования: Филь А.А., Сорокин Е.Л., Коленко О.В. Эндотелиальная дисфункция при окклюзиях ретинальных вен. Точка зрения. Восток – Запад. 2022;1: 34–38.

Original article

Endothelial dysfunction in retinal vein occlusions

Anastasia A. Fil¹, Evgenii L. Sorokin^{1,2}, Oleg V. Kolenko^{1,3}¹The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Khabarovsk, Russian Federation²The Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russian Federation³The Postgraduate Institute for Public Health Workers, Khabarovsk, Russian Federation

ABSTRACT

Purpose. To conduct a comparative analysis of the level of markers of endothelial dysfunction (ED) in women with retinal vein occlusion (RVO) and preeclampsia.

Material and methods. The main group included 16 non-pregnant women with RVO (16 eyes). Their age ranged from 34 to 45 years (average 38±3.4 years). The 1st comparison group was formed by 30 pregnant women with preeclampsia (60 eyes). Their age varied from 22 to 43 years (30±6.9 years). The 2nd comparison group was formed by 20 women with a physiological course of pregnancy of comparable age and duration of pregnancy. The control group included 20 somatically healthy non-pregnant women (40 eyes). ED markers were studied twice in the 1st and 2nd comparison groups (III trimester of pregnancy and 6–8 months after delivery). In the main and control groups – once.

Results. The levels of von Willebrand factor and endothelin-1, which are the main markers for the development of ED, turned out to be high both in women of the main group (110.3±29.2% and 2.6±0.4 ng/ml, respectively) and in the 1st comparison groups (109.3±33.2% and 2.69±1.49 ng/ml, respectively). They differed statistically significantly from the control group and the 2nd comparison group (66.5±12.4%, 0.86±0.25 ng/ml and 64.3±7.3%, 0.96±0.28 ng/ml, respectively).

Key words: generalized endothelial dysfunction, retinal vein occlusion, preeclampsia, endothelin-1, von Willebrand factor

For quoting: Fil A.A., Sorokin E.L., Kolenko O.V. Endothelial dysfunction in retinal vein occlusions. Point of view. East – West. 2022;1: 34–38.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Окклюзии ретинальных вен (ОРВ) представляют собой тяжелую сосудистую патологию, которая характеризуется нарушением кровотока в венозном русле в результате эмболии или тромбоза [1].

По данным авторов, частота окклюзий центральной вены сетчатки (ЦВС) и ее ветвей в популяции высока и варьирует от 0,1 до 4,6% [2, 3]. В свою очередь, окклюзия ветви ЦВС встречается в 3 раза чаще, чем поражение основного ствола [4].

В последнее время наблюдается склонность к формированию ОРВ у молодых пациентов. По данным С.А. Рыкова и соавт., ОРВ имеет место в 39% случаев среди лиц возрастной группы от 41 до 60 лет, в 2% случаев – у пациентов младше 40 лет [5]. R. Klein и соавт. утверждают, что соотношение мужчин и женщин, страдающих ОРВ, примерно одинаково. Однако отечественные авторы полагают, что данная патология чаще всего наблюдается среди женщин и составляет 55–66% случаев [6]. Надо полагать, что повышенная частота формирования ОРВ у женщин может быть связана с ранее перенесенной преэклампсией, которая способствует развитию генерализованной эндотелиальной дисфункции (ЭД) [7]. С целью выявления общего звена патогенеза мы сочли целесообразным провести сравнительный анализ состояния биохимических маркеров ЭД в группах женщин с различным течением беременности и со сформировавшейся ОРВ.

ЦЕЛЬ

Провести сравнительный анализ уровня маркеров ЭД у женщин с ОРВ и на фоне преэклампсии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В основную группу вошли 16 небеременных женщин с наличием ОРВ (16 глаз). Их возраст варьировал от 34 до 45 лет (в среднем $38 \pm 3,4$ года). Во всех случаях наблюдалось поражение верхне-височной ветви ЦВС. Давность окклюзий варьировала от 2 до 12 недель (в среднем $7,0 \pm 3,3$ нед.). Максимальная корригированная острота зрения составила от 0,1 до 0,6 (в среднем $0,42 \pm 0,17$). Офтальмоскопически во всех случаях определялось наличие интратетинальных геморрагий, «вазообразных» экссудатов по ходу верхне-височной сосудистой аркады. По данным оптической когерентной томографии (ОКТ), объем макулы варьировал от 10,1 до $17,4 \text{ мм}^3$, толщина фoveальной сетчатки составила в среднем 499 ± 141 мкм. При выполнении ОКТ в режиме ангиографии в макулярной области определялись участки локальной ишемии и расширение аваскулярной зоны.

1-я группа сравнения была сформирована 30 беременными женщинами с преэклампсией (60 глаз).

Их возраст варьировал от 22 до 43 лет ($30 \pm 6,9$ года). Умеренная степень преэклампсии имела место у 22 беременных, ее тяжелая степень – у 8. У 21 женщины роды проводились через естественные родовые пути, операция кесарева сечения была проведена 9 женщинам.

2-я группа сравнения была сформирована 20 женщинами с физиологическим течением беременности, сопоставимого возраста и сроков беременности. У всех женщин данной группы роды проводились через естественные родовые пути.

В контрольную группу вошли 20 соматически здоровых небеременных женщин (40 глаз).

Всем пациентам проводилось исследование уровня эндотелина-1 в слезной жидкости (СЖ) и фактора Виллебранда (ФВ) в плазме крови. Определение уровня эндотелина-1 в образцах СЖ выполняли на полуавтоматическом анализаторе для иммуноферментного анализа с использованием набора реактивов Endotelin (1–21) (Biomedica, Австрия). Исследовалось содержание ФВ в плазме крови агрегационным методом на отмытых и фиксированных донорских тромбоцитах с ристомиином. Выбор именно данного показателя был обусловлен тем, что он характеризует как регионарный, так и организменный уровень содержания ФВ. Тем самым объективно подтверждалось наличие генерализованной ЭД [8–10].

В совокупности с оценкой уровня эндотелина-1 в регионарной системе глаза складывалась более полная картина наличия генерализованной и регионарной ЭД. Исследования проводились дважды в 1-й и 2-й группах сравнения (III триместр беременности и спустя 6–8 мес. после родов). В основной и контрольной группах они выполнялись однократно. Сроки динамического наблюдения составили 4 года.

Проведен сравнительный анализ изучаемых значений в группах. Методы математической статистики – на основе программы IBM SPSS Statistics 20. Выполнялся расчет $M \pm \sigma$, где M – среднее значение, σ – стандартное отклонение. Все исследованные выборки подчинялись нормальному закону распределения по критерию Шапиро–Уилка. Множественное сравнение групп производилось с помощью дисперсионного анализа с последующими апостериорными тестами Тьюки и Шеффе при критическом уровне значимости, равном 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные данные отражены в *таблице*.

По данным, представленным в *таблице*, видно, что как в основной группе, так и в 1-й группе сравнения отмечены наиболее высокие уровни эндотелина-1 в СЖ – $2,6 \pm 0,4$ и $2,69 \pm 1,49$ нг/мл соответственно. Они статистически значимо отличались от контрольной группы – $0,86 \pm 0,25$ нг/мл ($p < 0,05$).

Уровень ФВ в плазме крови оказался также наиболее высоким в основной группе и в 1-й группе сравне-

Таблица

Сравнительная характеристика уровней эндотелина-1 и фактора Виллебранда в группах

Table

Comparative characteristics levels of endothelin-1 and von Willebrand factor in groups

Группа Group	Эндотелин-1, нг/мл Endothelin-1, ng/ml	Фактор Виллебранда, % von Willebrand factor, %	Эндотелин-1, нг/мл Endothelin-1, ng/ml	Фактор Виллебранда, % von Willebrand factor, %
Основная группа The main group (n=16)	2,6±0,4 ^{1,2}	110,3±29,2 ^{1,2}	-	-
Контрольная группа The control group (n=20)	0,86±0,25	66,5±12,4	-	-
	III триместр III trimester of pregnancy		6–8 месяцев после родов 6–8 months after delivery	
1-я группа сравнения The 1st comparison group (n=30)	2,69±1,49 ^{1,2}	109,3±33,2 ^{1,2}	2,34±1,52 ^{1,2}	100,9±33,8 ^{1,2}
2-я группа сравнения The 2nd comparison group (n=20)	1,05±0,34	74,1±18,1	0,96±0,28	64,3±7,3

Примечание: 1 – статистически значимые отличия от контрольной группы; 2 – статистически значимые отличия от 2-й группы сравнения ($p < 0,05$).

Note: 1 – statistically significant differences from the control group; 2 – statistically significant differences from the 2nd comparison group ($p < 0,05$).

ния относительно контрольной группы: 110,3±29,2 и 109,3±33,2% против 66,5±12,4% соответственно ($p < 0,05$). В свою очередь, значения показателя ФВ в основной группе и 1-й группе сравнения оказались вполне сопоставимыми.

Спустя 6–8 месяцев после родов в 1-й группе сравнения показатели эндотелина-1 в СЖ и ФВ в плазме крови имели тенденцию к снижению (2,34±1,52 нг/мл и 100,9±33,8% соответственно), хотя к данному сроку их значения еще были сопоставимыми с основной группой ($p > 0,05$).

Уровни ФВ и эндотелина-1, которые, как известно, являются основными маркерами развития ЭД, оказались высокими как у женщин основной группы (110,3±29,2% и 2,6±0,4 нг/мл соответственно), так и 1-й группы сравнения (109,3±33,2% и 2,69±1,49 нг/мл соответственно). Они статистически значимо отличались от группы контроля и 2-й группы сравнения (66,5±12,4%, 0,86±0,25 нг/мл и 64,3±7,3%, 0,96±0,28 нг/мл соответственно). Полученные факты подтверждают развитие ЭД как при преэклампсии, так и при формировании ОРВ. У женщин, в анамнезе которых имеет место преэклампсия, уровень маркеров ЭД оказался также высоким спустя 6–8 мес. после родов, что в отдаленном постродовом периоде может создать благоприятный фон для развития ОРВ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно данным литературы, в подавляющем большинстве случаев у беременных с преэклампсией после родов происходит постепенная нормализация состояния эндотелия сосудов [11]. Но все же в ряде случаев эндотелиопатия может оставаться длительное время, формируя синдром ЭД с его негативными последствиями в сосудах сетчатки [12, 13]. Эндотелиопатия после осложненной беременности может сохраняться вследствие повышенных уровней эндотелина-1 в СЖ и ФВ в плазме крови, которые характеризуют системную и местную ЭД. Все это сопровождается развитием оксидативного стресса и нарушением коагуляционного гемостаза в сосудистой системе глаза, что ведет к развитию ретиального вазоспазма, снижению хориоретинальной гемодинамики, повреждению внутреннего гематоретинального барьера с развитием субклинического макулярного отека. Данный каскад патологических изменений служит благоприятным фоном для развития сосудистой ретиальной патологии в отдаленном постродовом периоде, об этом свидетельствуют многолетние исследования, проводимые в нашей клинике [7, 14, 15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У женщин с преэклампсией в III триместре беременности и со сформировавшейся ОРВ наблюдался наибольший уровень эндотелина-1 в СЖ и ФВ в плазме крови. Сохранение высокого уровня маркеров ЭД у женщин с преэклампсией через 6–8 мес. после родов может свидетельствовать о ее сохранении, что является патогенетически неблагоприятным фоном для развития сосудистой ретинальной патологии в отдаленном постродовом периоде.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Мошетьева Л.К., Яровая Г.А., Цихончук Т.В., Нешкова Е.А., Туркина К.И. Состояние системы гемостаза крови и слезной жидкости при окклюзиях ретинальных вен. Вестник офтальмологии 2016;132(4):88–93. [Moshetova LK, Yarovaya GA, Tsikhonchuk TV, Neshkova E A, Turkina K I. Changes in hemostasis-related parameters of blood and lacrimal fluid in patients with retinal vein occlusion. Russian Annals of Ophthalmology 2016;132(4): 88–93. (In Russ.)] doi: 10.17116/oftalma2016132488-93
- Либман Е.С., Шахова Е.В. Состояние и динамика слепоты и инвалидности вследствие патологии органа зрения в России. Актуальные вопросы офтальмологии 2007;2: 12–19. [Libman ES, Shakhova EV. The state and dynamics of blindness and disability due to pathology of the organ of vision in Russia. Actual issues of ophthalmology 2007;2: 12–19. (In Russ.)]
- Cugati S, Wang JJ, Knudtson MD, Klein R, Klein BE, Wong TY, Mitchell P. Retinal vein occlusion and vascular mortality. Ophthalmology 2007;114(3): 520–524. doi: 520–524. 10.1016/j.ophtha.2006.06.061
- Rogers SL, McIntosh RL, Lim L, Mitchell P, Cheung N, Kowalski JW, Nguyen HP, Wang JJ, Wong TY. Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. Ophthalmology 2010;117(6): 1094–1101. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.01.058
- Рыков С.А., Сук С.А., Романова Т.А., Венедиктова О.А. Распространение тромбоза вен сетчатки в структуре лазерных вмешательств на заднем отрезке глаза. Таврический медицинско-биологический вестник. 2012;15(3): 164–169. [Rykov SA, Suk SA, Romanova TA, Venediktova OA. Distribution of retinal vein occlusion in the structure of laser retinal surgery. Tavricheskiy meditsinskobiologicheskiy vestnik 2012;15(3): 164–169. (In Russ.)]
- Klein R, Klein BE, Moss SE, Meuer SM. The epidemiology of retinal vein occlusion: The Beaver Dam Eye Study. Archives of Ophthalmology 2008;126: 513–518.
- Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Ходжаев Н.С., Чижова Г.В., Филь А.А., Помыткина Н.В., Пашенцев Я.Е. 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. Офтальмохирургия 2019;3: 63–71. [Kolenko OV, Sorokin EL, Khodzhaev NS, Chizhova GV, Fil AA, Pomytkina NV, Pashentsev YE. The state of indicators of the angio-OCT of the macular area in pregnant women with preeclampsia in conjunction with the content of the factor of endothelial dysfunction, their importance for predicting vascular retinal pathology in the postpartum period. Fyodorov journal of ophthalmic surgery. 2019;3: 63–71. (In Russ.)] doi: 10.25276/0235-4160-2019-3-63-71
- Соколов Е.И., Гришина Т.И., Штин С.Р. Влияние фактора Виллебранда и эндотелина-1 на формирование тромботического статуса при ишемической болезни сердца. Кардиология. 2013;(3): 25–30. [Sokolov EI, Grishina TI, Shtin SR. Effect of von Willebrand factor and endothelin-1 on formation of thrombotic status in patients with ischemic heart disease. Kardiologiya. 2013;(3): 25–30. (In Russ.)]
- Lopes van Balen VA, Spaan JJ, Cornelis T, Spaanderman MEA. Prevalence of chronic kidney disease after preeclampsia. Journal of Nephrology. 2017;30(3): 403–409. doi: 10.1007/s40620-016-0342-1
- Montoro-Garcia S, Shantsila E, Lip GYH. Potential value of targeting von Willebrand factor in atherosclerotic cardiovascular disease. Expert opinion on therapeutic targets. 2014;18(1): 43–53. doi: 10.1517/14728222.2013.840585
- Сидорова И.С., Никитина Н.А. Особенности патогенеза эндотелиоза при преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2015;1: 72–78. [Sidorova IS, Nikitina NA. Pathogenesis of endotheliosis in preeclampsia. Obstetrics and gynecology. 2015;1: 72–78. (In Russ.)]
- Bokslag A, Teunissen PW, Franssen C, van Kesteren F, Kamp O, Ganzevoort W, Paulus WJ, de Groot CJM. Effect of earlyonset preeclampsia on cardiovascular risk in the fifth decade of life. Am J Obstet Gynecol. 2017;216(5): 523.e1–7. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.015
- White WM, Mielke MM, Araoz PA, Lahr BD, Bailey KR, Jayachandran M, Miller VM, Garovic VD. A history of preeclampsia is associated with a risk for coronary artery calcification 3 decades later. Am J Obstet Gynecol. 2016;214(4): 519.e1–8. doi: 10.1016/j.ajog.2016.02.003
- Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Ходжаев Н.С., Помыткина Н.В., Чижова Г.В., Бердаков Ю.Н., Филь А.А., Пашенцев Я.Е. Закономерности макулярного кровотока у беременных женщин с преэклампсией в III триместре и после родов, факторы риска развития сосудистой патологии заднего отрезка глаза. Тихоокеанский медицинский журнал. 2019;(2): 25–28. [Kolenko OV, Sorokin EL, Khodzhaev NS, Pomytkina NV, Chizhova GV, Berdakov YuN, Fil AA, Pashentsev YaE. 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. Pacific Medical Journal 2019;(2): 25–28. (In Russ.)] doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.2.25-28
- Сорокин Е.Л., Коленко О.В., Ходжаев Н.С., Помыткина Н.В., Чижова Г.В., Бердаков Ю.Н., Филь А.А., Пашенцев Я.Е. Особенности хориоидального кровотока глаза при беременности и в послеродовом периоде у женщин с преэклампсией, его клиническое значение для прогнозирования риска сосудистой патологии заднего отрезка глаза. Тихоокеанский медицинский журнал. 2019;2: 43–46. [Sorokin EL, Kolenko OV, Khodzhaev NS, Pomytkina NV, Chizhova GV, Berdakov YuN, Fil AA, Pashentsev YaE. The choroidal blood flow of eye during pregnancy and in postnatal period in women with preeclampsia, clinical part for predicting risk of vascular pathology of posterior segment of the eye. Pacific Medical Journal. 2019;2: 43–46. (In Russ.)] doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.2.43-46

Информация об авторах

Анастасия Александровна Филь – научный сотрудник, naukakhvmtk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3846-3647>

Евгений Леонидович Сорокин – д.м.н., профессор, профес-
сор, <https://orcid.org/0000-0002-2028-1140>

Олег Владимирович Коленко – д.м.н., профессор, <https://orcid.org/0000-0001-7501-5571>

Information about the authors

Anastasia A. Fil – scientific worker of the Khabarovsk branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, naukakhvmtk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3846-3647>

Sorokin Evgenii Leonidovich – Med.Sc.D., Prof., Deputy Head for Scientific Work of the Khabarovsk branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Prof. of Department of General and Clinical Surgery the Far Eastern State Medical University <https://orcid.org/0000-0002-2028-1140>

Kolenko Oleg Vladimirovich – Med.Sc.D., Director of the Khabarovsk branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Prof. of Department of ophthalmology the Postgraduate Institute for Public Health Workers, <https://orcid.org/0000-0001-7501-5571>

Финансирование: Авторы не получали конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

Согласие пациента на публикацию: Письменного согласия на публикацию этого материала получено не было. Он не содержит никакой личной идентифицирующей информации.

Конфликт интересов: Отсутствует.

Funding: The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Patient consent for publication: No written consent was obtained for the publication of this material. It does not contain any personally identifying information.

Conflict of interest: There is no conflict of interest