

## Цветовое доплеровское картирование в оценке гемодинамики глаза при синдроме тромботической микроангиопатии

Т.В. Смирнова<sup>1</sup>Н.Л. Козловская<sup>2</sup>В.М. Шелудченко<sup>1</sup>Д.В. Анджелова<sup>1</sup>Э.Э. Назарян<sup>1</sup>О.В. Эксаренко<sup>1</sup>И.А. Велиева<sup>1</sup>М.В. Хасянова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»  
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)  
ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

### РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2018;15(4):455–462

**Цель:** оценить состояние кровотока в ретробульбарных сосудах методом цветового доплеровского картирования (ЦДК) при тромботической микроангиопатии (ТМА), ассоциированной с атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС), злокачественной артериальной гипертензией (ЗАГ) и катастрофическим антифосфолипидным синдромом (НАФС). **Пациенты и методы.** В исследовании участвовало 16 пациентов в возрасте от 18 до 43 лет с ТМА, ассоциированной у 13 пациентов — с аГУС, у 2 — с ЗАГ, у 1 пациентки — с НАФС. Всем пациентам было проведено исследование состояния кровотока в сосудах ретробульбарного пространства методом ЦДК при помощи многофункционального ультразвукового диагностического прибора Voluson 730 Pro фирмы Kretz и Voluson E8. Регистрировали спектр кровотока в глазной артерии (ГА), центральной артерии сетчатки (ЦАС), центральной вене сетчатки (ЦВС), в медиальных и латеральных задних коротких цилиарных артериях (ЗКЦА) и определяли следующие показатели: максимальную систолическую скорость ( $V_{syst}$ ), конечную диастолическую скорость ( $V_{diast}$ ), индекс резистентности или периферического сопротивления (RI), пульсационный индекс (PI). **Результаты.** При анализе доплеровского спектра кровотока у всех пациентов с синдромом ТМА выявлено снижение максимальной систолической скорости ( $V_{syst}$ ) в сосудах ретробульбарного пространства, более выраженное в ЦАС, с усилением венозного компонента доплеровского спектра. У пациентов с ТМА, ассоциированной с аГУС и ЗАГ, конечная диастолическая скорость кровотока ( $V_{diast}$ ) в исследуемых сосудах находилась в нормальных пределах или была увеличена, индекс вазорезистентности (RI) и пульсационный индекс (PI) — снижены. При аГУС обнаружена статистически значимая корреляция между показателем  $V_{diast}$  в ГА и уровнем гемоглобина в сыворотке крови, являющегося классическим маркером внутрисосудистого гемолиза. **Заключение.** ЦДК ретробульбарных сосудов является важным методом диагностики нарушения глазной гемодинамики при синдроме ТМА. Для всех пациентов с синдромом ТМА характерно снижение систолического компонента доплеровского спектра кровотока в сосудах ретробульбарного пространства, особенно в ЦАС, с усилением венозного компонента. При аГУС и ЗАГ диастолический кровоток в ретробульбарных сосудах соответствует норме или усиливается, индекс периферического сопротивления (RI) и пульсационный индекс (PI) снижаются. При ТМА, ассоциированной с аГУС, конечная диастолическая скорость кровотока в ГА зависит от уровня микрососудистого гемолиза.

**Ключевые слова:** тромботическая микроангиопатия, атипичный гемолитико-уремический синдром, злокачественная артериальная гипертензия, катастрофический антифосфолипидный синдром, цветовое доплеровское картирование, ретробульбарные сосуды

**Для цитирования:** Смирнова Т.В., Козловская Н.Л., Шелудченко В.М., Анджелова Д.В., Назарян Э.Э., Эксаренко О.В., Велиева И.А., Хасянова М.В. Цветовое доплеровское картирование в оценке гемодинамики глаза при синдроме тромботической микроангиопатии. *Офтальмология*. 2018;15(4):455–462. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-4-455-462>

**Прозрачность финансовой деятельности:** Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

**Конфликт интересов отсутствует**



# Color Doppler Imaging in Eye Hemodynamics Evaluation in Syndrome of Thrombotic Microangiopathy

T.V. Smirnova<sup>1</sup>, N.L. Kozlovskaya<sup>2</sup>, V.M. Sheludchenko<sup>1</sup>, D.V. Andzhelova<sup>1</sup>, E.E. Kazaryan<sup>1</sup>,  
O.V. Eksarenko<sup>1</sup>, I.A. Velieva<sup>1</sup>, M.V. Khasyanova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Eye Diseases  
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russia

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University  
Trubetskaya str., 8/2, Moscow, 119991, Russia

## ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2018;15(4):455–462

**Purpose.** To assess the state of blood flow in retrobulbar vessels using the method of color Doppler imaging in thrombotic microangiopathy (TMA) associated with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS), malignant hypertension (MH) and catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS). **Methods.** The study involved 16 patients aged from 18 to 43 years with TMA associated with aHUS (13 patients), MH (2 patients) and CAPS (1 patient). All patients underwent a study of the state of blood flow in the vessels of the retrobulbar space by color Doppler imaging using a multifunctional ultrasonic diagnostic device Voluson 730 Pro and Voluson E8. The spectrum of blood flow in the ophthalmic artery (OA), central retinal artery (CRA), central retinal vein (CRV), in the medial and lateral short posterior ciliary arteries (SPCA) was recorded and the following parameters were determined: maximum systolic velocity ( $V_{syst}$ ), final diastolic velocity ( $V_{diast}$ ), peripheral resistance index (RI), pulsation index (PI). **Results.** The analysis of the Doppler blood flow spectrum in all patients with TMA syndrome revealed a decrease in  $V_{syst}$  in the vessels of the retrobulbar space, more pronounced in the CRA, with an increase in the venous component of the Doppler spectrum. In patients with TMA associated with aHUS and MH  $V_{diast}$  in the studied vessels were in normal limits or increased, RI and PI were reduced. In aHUS a statistically significant correlation was found between  $V_{diast}$  in OA and the level of haptoglobin in blood serum, which is a classic marker of intravascular hemolysis. **Conclusion.** Color Doppler imaging of retrobulbar vessels is an important method for the diagnosis of ocular hemodynamics disorders in the syndrome of TMA. All patients with TMA syndrome are characterized with a decrease in the systolic component of the Doppler spectrum of blood flow in the vessels of the retrobulbar space, especially in the CRA, with an increase in the venous component. With aHUS and MH diastolic blood flow in the retrobulbar vessels corresponds to the norm or increases, RI and PI decrease. In TMA associated with aHUS, the final diastolic velocity of blood flow in OA depends on the level of microvascular hemolysis.

**Keywords:** thrombotic microangiopathy, atypical hemolytic-uremic syndrome, malignant hypertension, catastrophic antiphospholipid syndrome, color Doppler imaging, retrobulbar vessels

**For citation:** Smirnova T.V., Kozlovskaya N.L., Sheludchenko V.M., Andzhelova D.V., Kazaryan E. E., Eksarenko O.V., Velieva I.A., Khasyanova M.V. Color Doppler Imaging in Eye Hemodynamics Evaluation in Syndrome of Thrombotic Microangiopathy. *Ophthalmology in Russia*. 2018;15(4):455–462. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-4-455-462>

**Financial Disclosure:** No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

**There is no conflict of interests**

## ВВЕДЕНИЕ

Синдром тромботической микроангиопатии (ТМА) представляет собой особый тип поражения сосудов микроциркуляторного русла (артерий малого калибра, артериол и капилляров), обусловленный повреждением эндотелия сосудов, что приводит к микроваскулярному тромбообразованию и вызывает таким образом ишемию различных органов и тканей [1]. Основными причинами первичной ТМА являются тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), типичный гемолитико-уремический синдром (ГУС), опосредованный воздействием шига-токсина кишечной палочки (СТЕС-ГУС) и атипичный, или комплемент-опосредованный, гемолитико-уремический синдром (аГУС). Причины развития вторичной ТМА многообразны и ассоциированы с осложнениями беременности (преэклампсия, HELLP-синдром), аутоиммунными заболеваниями (системная красная волчанка, склеродермия, катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС), злокачественная артериальная гипертензия (ЗАГ), инфекции, применение некоторых лекарственных препаратов (хинин, интерферон, ингибиторы кальцийнейрина и др.),

метаболические заболевания (врожденное нарушение внутриклеточного метаболизма витамина В12) и др. [2]. Клиническими проявлениями ТМА служат микроангиопатическая гемолитическая анемия (МАГА), тромбоцитопения потребления и признаки ишемического поражения органов, в первую очередь почек и центральной нервной системы. При этом, несмотря на одинаковые симптомы ТМА при различных заболеваниях, причины эндотелиального повреждения отличаются, что обуславливает существование специфических патогенетических механизмов при ее разных формах [3].

Атипичный ГУС представляет собой редкое заболевание генетической природы, в основе которого лежит повреждение эндотелия сосудов микроциркуляторного русла в результате неконтролируемой активации альтернативного пути комплемента (АПК) [1, 4]. Система комплемента является фундаментальным компонентом иммунной системы человека и обеспечивает защиту от инфекционных агентов путем стимуляции воспалительного ответа, опсонизации и лизиса патогенов, а также моделирования и адаптации иммунного ответа. Активация системы комплемента, которая состоит из более чем

30 протеинов плазмы и клеточной поверхности, может быть инициирована тремя путями — классическим, лектиновым и альтернативным [5]. Уникальной особенностью АПК является его работа по принципу «холостого хода», что обеспечивает спонтанный гидролиз компонента С3, приводящий к образованию небольших количеств С3-конвертазы. При воздействии любых триггеров происходит дополнительная активация АПК, осуществляемая сложными каскадными взаимодействиями компонентов комплемента и обеспечивающая мультипликацию комплексов С3-конвертазы, что в итоге приводит к формированию мембраноатакующего комплекса, способного вызывать лизис не только чужеродных, но и собственных клеток организма. Для предотвращения потенциальной опасности избыточной активации АПК существует система его регуляции, состоящая из циркулирующих и мембраносвязанных белков, самыми важными из которых являются фактор Н (CFH), фактор I (CFI) и мембранный кофакторный протеин (MCP). У 50–70 % пациентов с аГУС выявляют многочисленные мутации генов белков, регулирующих и ограничивающих активность АПК — CFH, CFI, CD46, MCP или белков, усиливающих эту активность, — CFB, С3. У части больных определяются также антитела к основному регулятору комплемента CFH [6]. Наличие мутаций приводит к функциональному или, реже, количественному дефициту регуляторных протеинов, что и обуславливает неконтролируемую активацию комплемента.

По современным представлениям, врожденный дефицит белков-регуляторов комплемента является фактором, лишь предрасполагающим к развитию аГУС [7]. Для индукции заболевания необходимы триггеры, которые рассматривают как дополнительные комплемент-активирующие состояния. Наиболее частыми из них являются инфекции (верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта) и осложнения беременности [8, 9]. Комплемент-активирующими состояниями, приводящими к развитию аГУС, служат также коморбидные заболевания, в частности, ЗАГ и аутоиммунная патология [7].

ТМА диагностируют у 27–44 % пациентов с ЗАГ, госпитализируемых в отделения интенсивной терапии [2]. В то же время у любого пациента с первичной ТМА может развиться тяжелая гипертензия, поэтому дифференциальная диагностика ТМА, ассоциированной с ЗАГ, и аГУС с ЗАГ, особенно в острый период, остается серьезной проблемой [7]. Ситуация осложняется также тем, что у части больных ЗАГ отсутствуют микроангиопатический гемолиз и тромбоцитопения, хотя при биопсии почки выявляют морфологические признаки ТМА. Считается, что у большинства пациентов с ТМА, ассоциированной с ЗАГ, при адекватной гипотензивной терапии функция почек восстанавливается, и лабораторные показатели ТМА нормализуются [10]. Однако при неэффективности терапии ЗАГ необходимо исключать аГУС.

Катастрофический АФС — это наиболее тяжелая форма антифосфолипидного синдрома (АФС), для которой характерны ассоциированные с антифосфолипидными антителами (аФА) множественные тромбозы в микроциркуляторном русле жизненно важных органов, развивающиеся в срок от нескольких часов до 7 дней, что приводит к развитию синдрома полиорганной недостаточности. Результаты недавних исследований свидетельствуют об активации комплемента при этом заболевании [2, 11]. Пациенты с КАФС и аГУС имеют сходную клинико-лабораторную симптоматику, однако при КАФС отмечается более тяжелое течение заболевания с большим числом пораженных органов, что, вероятно, обусловлено более выраженным повреждением сосудистого эндотелия в результате синергичного воздействия аФА и активированного комплемента [11].

Основным клиническим проявлением синдрома ТМА является ишемическое повреждение органов и тканей, поэтому возрастает роль диагностических методов исследования, позволяющих оценить состояние гемодинамики.

По данным ряда авторов, ультразвуковое исследование (УЗИ) почек в режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК) является наиболее быстрым и безопасным методом исследования почечного кровотока при различных ТМА — состояниях для определения выраженности ишемии почек [12–16]. ЦДК — важный метод диагностики и мониторинга состояния гемодинамики почек при паренхиматозном остром почечном повреждении (ОПП), ассоциированном с ГУС [12]. Индекс периферического сопротивления (RI) в паренхиматозных почечных артериях (дуговых и междольевых) является маркером степени тяжести острого тубулярного некроза как наиболее распространенного типа ОПП. Авторы используют RI как критерий необходимости лечения, а также для оценки функционального восстановления почек, поскольку снижение индекса периферического сопротивления предшествует нормализации креатинина в сыворотке крови [13]. Определение RI облегчает дифференциальный диагноз причины ОПП (преренальное, ренальное, постренальное) на субклиническом уровне до появления креатинемии и олигоанурии, что обуславливает раннее начало соответствующей терапии [14]. При артериальной гипертензии, особенно у молодых людей, ренальный RI, определенный методом ЦДК, является ранним маркером почечного повреждения на доклинической стадии [15]. А. Reising и соавт. [16] оценивали внутривисцеральный RI при ОПП, ассоциированном с STEC-HUS. Авторы отмечают корреляцию показателей почечного кровотока с тяжестью заболевания, что имеет прогностическое значение.

В офтальмологии метод ЦДК позволяет количественно оценить кровоснабжение орбиты, хориоидеи, сетчатки и зрительного нерва [17]. При помощи цветового модуля ЦДК дает возможность визуализировать мелкие сосуды глазного яблока и орбиты при наложении цвета на их двухмерное изображение. Кроме того, ЦДК позво-

ляет оценить кровоток путем анализа формы доплеровской волны, регистрации скоростей кровотока и сдвига доплеровских частот в определенной точке сосуда.

Исследование глазного кровотока методом ЦДК имеет большую диагностическую ценность при ишемических поражениях органа зрения [17, 18]. Ранее мы исследовали состояние кровотока в сосудах глаза методом ЦДК при АФС [19], сообщений о применении этого метода у пациентов с другими формами ТМА в общедоступной офтальмологической литературе мы не нашли.

Цель нашей работы — оценить состояние кровотока в сосудах ретробульбарного пространства методом ЦДК при ТМА, ассоциированной с аГУС, ЗАГ и КАФС.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Совместно с сотрудниками клиники нефрологии им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) мы обследовали 16 пациентов с синдромом ТМА, равное количество женщин (8 человек — 50 %) и мужчин (8 человек — 50 %), среди которых 13 — с диагнозом аГУС, 2 мужчин — ЗАГ, 1 пациентка — КАФС. В группе аГУС преобладали женщины — было обследовано 7 женщин (54 %) и 6 мужчин (46 %). Средний возраст больных в общей группе составил  $30,1 \pm 7,6$  года (от 18 до 43 лет), в группе аГУС —  $30,3 \pm 8,1$  года, двум пациентам с ЗАГ было, соответственно, 36 и 28 лет, пациентке с КАФС — 23 года. Группу контроля составили 20 здоровых лиц соответствующего возраста.

У всех пациентов были обнаружены характерные клинические проявления ТМА: МАГА, тромбоцитопения и признаки поражения почек с артериальной гипертензией, преимущественно тяжелой. Почти у половины пациентов (7 человек — 44 %) развилась терминальная почечная недостаточность, требующая заместительной почечной терапии. У большинства пациентов (11 человек — 69 %) была обнаружена генерализованная ТМА с экстраренальными проявлениями, среди которых преобладала ТМА сердца (38 %), головного мозга и поджелудочной железы (по 31 %). ТМА легких и печени была выявлена у 3 пациентов (по 19 %). У половины пациенток с синдромом ТМА аГУС развился во время беременности.

В общей группе ТМА жалобы на орган зрения в момент осмотра предъявляла половина пациентов, в группе с ЗАГ и КАФС — у всех пациентов были глазные жалобы. У 3 пациентов с аГУС снижение зрения зарегистрировано в анамнезе, при осмотре жалоб не было. В большинстве случаев пациенты жаловались на снижение зрения в виде затуманенности, расплывчатости изображения, а также искажение прямых линий, нарушение цветовосприятия, затемнения в поле зрения, зрительный дискомфорт. Преходящие нарушения зрения в виде кратковременного затемнения части поля зрения, фотопсий и amavrosis fugax выявлены у 3 пациентов. У 1 пациентки снижение зрения было связано с развитием осложненной стероидной катаракты. В момент офтальмологического осмотра патология глазно-

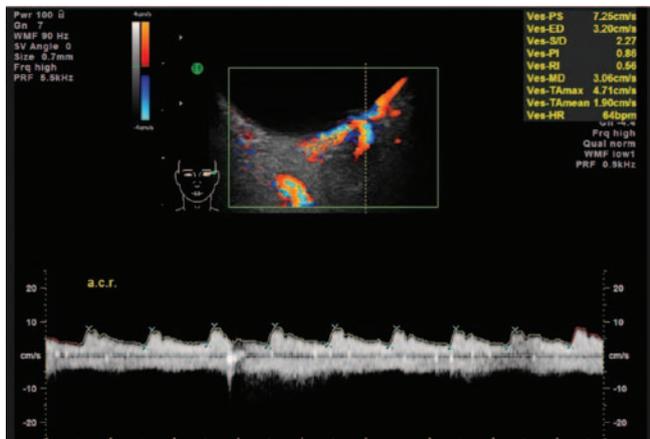
го дна в виде нейро- и ретинопатии различной степени тяжести была определена у 6 пациентов с синдромом ТМА (38 %), среди которых у пациентов с аГУС по типу пурчерподобной ретинопатии (ППР) — у 3 (23 %). Двое пациентов имели ППР в анамнезе, на момент нашего осмотра патологии глазного дна выявлено не было.

Для оценки кровотока в сосудах глаза и орбиты применяли ЦДК при помощи многофункционального ультразвукового диагностического прибора Voluson 730 Pro фирмы Kretz и Voluson E8 с использованием линейного датчика с частотой от 10 до 16 МГц. При проведении ЦДК визуализировали кровоток в глазной артерии (ГА), центральной артерии сетчатки (ЦАС), центральной вене сетчатки (ЦВС), медиальных и латеральных задних коротких цилиарных артериях (ЗКЦА) и регистрировали доплеровский спектр кровотока. Идентификация сосудистых ветвей в орбите проводилась по предполагаемому анатомическому прохождению и по направлению тока крови. Поток по направлению к датчику обозначался красным цветом, а от датчика — синим. Направление кровотока также определяли по расположению доплеровской волны выше или ниже изолинии. При помощи доплеровского спектрального анализа идентифицировали пульсирующий артериальный кровоток. Перемещая курсор маркера доплера, избирательно получали доплеровскую информацию в любой точке сосуда. При оценке доплеровских характеристик потока в артериях обращали внимание на форму пульсовой волны. Регистрировали спектр кровотока и определяли следующие показатели: максимальную систолическую скорость ( $V_{syst}$ ), конечную диастолическую скорость ( $V_{diast}$ ), индекс резистентности или периферического сопротивления (RI), пульсационный индекс (PI).

*Статистический анализ* клинических данных проведен при помощи электронных таблиц MS Excel 2010 и пакета прикладных программ SPSS Statistics 13. Выбор центральных характеристик исследуемых данных осуществляли после изучения формы их распределения. Оценку различия распределения от распределения Гаусса (нормальное распределение) проводили по критерию согласия Колмогорова — Смирнова и критерию Шапиро — Уилкса. При распределении, отличном от распределения Гаусса, применяли непараметрические критерии: критерий Манна — Уитни и ранговые корреляции Спирмена. Рассчитывали точное значение  $p$ , различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ доплеровского спектра кровотока в сосудах ретробульбарного пространства в группе пациентов с аГУС ( $n = 13$ ) выявил сглаженность формы систолической пиковой волны (рис. 1), достоверное снижение максимальной систолической скорости кровотока ( $V_{syst}$ ) во всех исследуемых сосудах ( $p < 0,05$ ), кроме медиальных ЗКЦА ( $p = 0,1$ ). Наиболее выраженное снижение  $V_{syst}$  зарегистрировано в ЦАС ( $p = 0,0006$ ).



**Рис. 1.** Спектр доплеровского сдвига частот потока крови в ЦАС у пациента с ТМА, ассоциированной с аГУС. Сглаженность формы систолической волны доплеровского спектра, снижение систолического компонента

**Fig. 1.** Color Doppler imaging in the central artery of the retina (a) and in the lateral short posterior ciliary arteries (b) in patient with TMA associated with aHUS. Smoothness of the form of the systolic wave of the Doppler spectrum, reduction of the systolic component

Обнаружено достоверное увеличение диастолической скорости кровотока ( $V_{diast}$ ) в ЦАС и медиальных ЗКЦА ( $p < 0,05$ ), в латеральных ЗКЦА и ГА показатель  $V_{diast}$  не отличался от группы контроля ( $p > 0,05$ ). Индекс периферического сопротивления RI и пульсационный индекс PI были достоверно снижены во всех исследуемых сосудах ( $p < 0,05$ ), кроме латеральных ЗКЦА ( $p = 0,09$ ) (табл. 1).

Из-за преобладания в нашем исследовании больных аГУС в общей группе пациентов с синдромом ТМА ( $n = 16$ ) наблюдалась такая же динамика показателей глазного кровотока по данным ЦДК. Зарегистрировано досто-

верное снижение максимальной систолической скорости кровотока ( $V_{syst}$ ) во всех исследуемых сосудах ( $p < 0,05$ ), кроме медиальных ЗКЦА ( $p = 0,08$ ). Наиболее выраженное снижение  $V_{syst}$  наблюдалось в ЦАС ( $p = 0,0003$ ). Обнаружено достоверное увеличение конечной диастолической скорости кровотока ( $V_{diast}$ ) в ЦАС и медиальных ЗКЦА ( $p < 0,05$ ), в ГА наблюдалась тенденция к достоверности ( $p = 0,06$ ), в латеральных ЗКЦА показатель  $V_{diast}$  не отличался от группы контроля ( $p = 0,14$ ). В исследуемой группе с синдромом ТМА зарегистрировано достоверное снижение показателя вазорезистентности (RI) во всех ретробульбарных сосудах ( $p < 0,05$ ) и пульсационного показателя (PI) также во всех сосудах ( $p < 0,05$ ), кроме ЦАС ( $p = 0,08$ ) (табл. 2).

В группе аГУС, так же как и в общей группе с синдромом ТМА, наблюдали достоверное усиление венозного компонента доплеровского спектра кровотока (увеличение  $V_{max}$  в ЦВС) ( $p = 0,002$  и  $p = 0,0002$  соответственно).

Малое количество пациентов с ТМА, ассоциированной с ЗАГ ( $n = 2$ ) и КАФС ( $n = 1$ ), не давало возможности провести статистический анализ. При ЗАГ характер патологических изменений глазного кровотока был таким же, как и в общей группе пациентов с синдромом ТМА. У пациентки с ТМА, ассоциированной с КАФС, в ЦАС, наряду со снижением максимальной систолической скорости кровотока, был зарегистрирован также нулевой кровоток в диастолу с максимальным повышением индекса вазорезистентности RI до 1,0 и пульсационного индекса PI до 2,73 (рис. 2).

Следует отметить наличие асимметрии кровотока в исследуемых артериях правого и левого глаза у половины пациентов с синдромом ТМА. Асимметрия кровотока в одном сосуде обнаружена у 7 пациентов (44 %), во всех исследуемых сосудах — у одной пациентки.

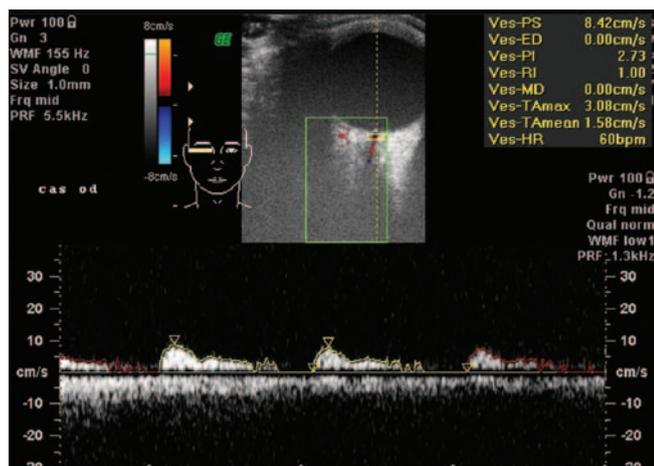
**Таблица 1.** Показатели кровотока в ЦАС, ГА, медиальных и латеральных ЗКЦА у пациентов с аГУС (медиана и квантили)

**Table 1.** The flow indicators in the central artery of the retina (CAR), ophthalmic artery (OA), medial and lateral short posterior ciliary arteries (medial and lateral SPCA) in patients with aHUS (median and quartiles)

Показатели/ indicators	ЦАС/CAR		ГА/OA		Медиальные ЗКЦА / Medial SPCA		Латеральные ЗКЦА / Lateral SPCA	
	контрольная группа / test group (n = 20)	пациенты с аГУС / patients with aHUS (n = 13)	контрольная группа / test group (n = 20)	пациенты с аГУС / patients with aHUS (n = 13)	контрольная группа / test group (n = 20)	пациенты с аГУС / patients with aHUS (n = 13)	контрольная группа / test group (n = 20)	пациенты с аГУС / patients with aHUS (n = 13)
$V_{syst}$ , cm/c maximum systolic blood velocity, sm/s	13,43 (11,58–15,96)	10,62 (9,89–12,34)	35,56 (32,58–39,03)	29,22 (27,57–34,44)	13,15 (11,91–14,88)	12,12 (10,25–13,89)	13,15 (11,91–14,88)	10,87 (10,07–13,41)
p-level	0,0006		0,01		0,1		0,05	
$V_{diast}$ , cm/c terminal diastolic blood flow velocity, sm/s	3,18 (2,73–3,97)	4,19 (3,59–4,47)	6,62 (5,46–8,6)	8,07 (6,95–10,39)	3,64 (2,89–4,96)	5,18 (4,7–6,12)	3,63 (2,89–4,96)	4,55 (3,62–5,44)
p-level	0,01		0,08		0,02		0,29	
RI resistance index	0,69 (0,65–0,75)	0,62 (0,56–0,65)	0,69 (0,65–0,79)	0,7 (0,69–0,75)	0,7 (0,6–0,79)	0,56 (0,51–0,6)	0,7 (0,6–0,79)	0,59 (0,55–0,69)
p-level	0,0001		0,004		0,008		0,09	
PI pulse index	1,39 (1,11–1,66)	0,98 (0,9–1,16)	2,01 (1,62–2,28)	1,35 (1,26–1,55)	1,33 (0,93–1,59)	0,92 (0,91–0,95)	1,34 (0,93–1,59)	0,9 (0,8–1,05)
p-level	0,05		0,004		0,02		0,03	

**Таблица 2.** Показатели кровотока в ЦАС, ГА, медиальных и латеральных ЗКЦА у пациентов с синдромом ТМА (медиана и квантили)**Table 2.** The flow indicators in the central artery of the retina (CAR), ophthalmic artery (OA), medial and lateral short posterior ciliary arteries (SPCA) in patients with the syndrome TMA (median and quartiles)

Показатели/ indicators	ЦАС/CAR		ГА/OA		Медиальные ЗКЦА / Medial SPCA		Латеральные ЗКЦА / Lateral SPCA	
	контрольная группа / test group (n = 20)	пациенты с ТМА / patients with TMA (n = 16)	контрольная группа / test group (n = 20)	пациенты с ТМА / patients with TMA (n = 16)	контрольная группа / test group (n = 20)	пациенты с ТМА / patients with TMA (n = 16)	контрольная группа / test group (n = 20)	пациенты с ТМА / patients with TMA (n = 16)
Vsyst, cm/c maximum systolic blood velocity, sm/s	13,43 (11,58–15,96)	10,8 (10,01–12,14)	35,56 (32,58–39,03)	29,8 (27,55–34,65)	13,15 (11,91–14,88)	12,12 (9,83–13,89)	13,15 (11,91–14,88)	11,06 (9,81–13,69)
p-level	0,0003		0,02		0,08		0,05	
Vdiast, cm/c terminal diastolic blood flow velocity, sm/s	3,18 (2,73–3,97)	4,2 (3,49–4,46)	6,62 (5,46–8,6)	8,2 (7,07–10,27)	3,64 (2,89–4,96)	5,11 (4,33–6,01)	3,63 (2,89–4,96)	4,8 (3,85–5,44)
p-level	0,02		0,06		0,02		0,14	
RI resistance index	0,69 (0,65–0,75)	0,61 (0,56–0,67)	0,69 (0,65–0,79)	0,7 (0,67–0,75)	0,7 (0,6–0,79)	0,57 (0,53–0,6)	0,7 (0,6–0,79)	0,57 (0,54–0,67)
p-level	0,0004		0,001		0,006		0,03	
PI pulse index	1,39 (1,11–1,66)	0,98 (0,86–1,17)	2,01 (1,62–2,28)	1,39 (1,21–1,58)	1,33 (0,93–1,59)	0,93 (0,85–0,96)	1,34 (0,93–1,59)	0,91 (0,79–1,07)
p-level	0,08		0,001		0,01		0,02	

**Рис. 2.** Спектр доплеровского сдвига частот потока крови в ЦАС у пациентки с ТМА, ассоциированной с КАФС. Снижение систолического компонента, выраженная деформация диастолического компонента спектра потока крови (до изолинии), увеличение RI и PI**Fig. 2.** Color Doppler imaging in the central artery of the retina in patient with TMA associated with CAPS. Reduction of the systolic component, pronounced deformation of the diastolic component of the blood flow spectrum (to contour), increase in RI and PI

Для изучения взаимосвязи патологических изменений глазного кровотока при синдроме ТМА с другими его клиническими проявлениями мы провели корреляционный анализ гемодинамических и некоторых биохимических показателей с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ ), который рекомендуется применять при небольшом числе наблюдений сравнимых пар признаков внутри малой выборки. Расчет коэффициента  $r_s$  показал наличие статистически значимой прямой корреляции между показателем диастолической скорости кровотока в ГА и уровнем

гаптоглобина (ГГ) в сыворотке крови пациентов с аГУС ( $r_s = 0,736$ ,  $p < 0,05$ ). Нами не найдено статистически достоверной взаимосвязи между показателями кровотока в исследуемых сосудах и числом тромбоцитов, а также уровнем в крови пациентов лактатдегидрогеназы.

Состояние глазной гемодинамики при синдроме ТМА не зависит от наличия глазных жалоб, патологических изменений глазного дна и уровня систолического артериального давления ( $p > 0,05$ ). Нами также не обнаружено достоверной корреляции показателей кровотока в ЦАС и сопоставимых по размеру дуговых артериях почек, вероятно, из-за малого количества обследованных пациентов ( $p > 0,05$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования выявлены характерные изменения кровотока в сосудах глаза и орбиты при орфанной патологии сосудистого русла глаза — ТМА, ассоциированной с аГУС, ЗАГ и КАФС. Для всех пациентов с синдромом ТМА характерно ухудшение глазной гемодинамики в виде снижения систолической скорости кровотока в сосудах ретробульбарного пространства, особенно в ЦАС, с усилением венозного компонента доплеровского спектра. У пациентов с ТМА, ассоциированной с аГУС и ЗАГ, конечная диастолическая скорость кровотока ( $V_{diast}$ ) в ретробульбарных сосудах соответствует нормальным значениям или увеличивается, индекс вазорезистентности (RI) и пульсационный индекс (PI) снижаются. Учитывая тот факт, что индекс Пурсело (RI) отражает сосудистое сопротивление, а индекс Гослинга (PI) реагирует на изменение тонуса сосуда, снижение этих характеристик при аГУС, возможно, связано с нарушением иннервации сосудистой стенки вследствие ишемии тканей, что приводит к уменьшению сопротивле-

ния току крови и понижению тонуса сосуда. Вероятным объяснением этого явления может также служить образование артериовенозных шунтов, в подтверждение этому при офтальмоскопии мы обнаружили шунты сосудов сетчатки у 2 пациентов с аГУС.

Наоборот, для пациентов с ТМА, ассоциированной с АФС, наряду с выраженным снижением максимальной систолической скорости глазного кровотока, характерно устойчивое снижение диастолической скорости Vdiast с повышением индекса периферического сопротивления RI [19]. В подтверждение этому в нашем исследовании у пациентки с КАФС обнаружено отсутствие кровотока в диастолу с повышением индексов RI и PI в ЦАС, что свидетельствует об ишемии сетчатки. Более выраженные патологические изменения при КАФС обусловлены, возможно, более тяжелым повреждением эндотелия сосудов вследствие сочетанного воздействия на него активированного комплемента и антифосфолипидных антител [11].

При ТМА, ассоциированной с аГУС, обнаружена сильная прямая связь между показателем Vdiast в ГА и уровнем ГГ в сыворотке крови пациентов ( $r_s = 0,736$ ,  $p < 0,05$ ). Функция гаптоглобина, белка плазмы крови, синтезируемого в печени и относящегося к фракции альфа-2-глобулинов, состоит в связывании гемоглобина, образующегося при внутрисосудистом гемолизе. Усиленный распад эритроцитов в кровяном русле приводит к быстрому поступлению в кровь свободного гемоглобина, что, естественно, сопровождается снижением уровня ГГ, так как выработка его при гемолизе не усиливается. Таким образом, низкий, а иногда и нулевой уровень ГГ

является важным признаком внутрисосудистого гемолиза [20]. Обнаруженная нами прямая связь между ГГ и Vdiast в ГА позволяет предположить, что на выраженность гемодинамических изменений в ГА при ТМА может влиять интенсивность микрососудистого гемолиза, в свою очередь, связанная с процессом микроциркуляторного тромбообразования и, следовательно, с ишемическим повреждением.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЦДК ретробульбарных сосудов является важным методом диагностики нарушения глазной гемодинамики при синдроме ТМА. Для всех пациентов с синдромом ТМА характерно снижение систолического компонента доплеровского спектра кровотока в сосудах ретробульбарного пространства, особенно в ЦАС, с усилением венозного компонента. При аГУС и ЗАГ диастолический кровотоков в ретробульбарных сосудах соответствует нормальным значениям или усиливается, индекс периферического сопротивления (RI) и пульсационный индекс (PI) снижаются. При ТМА, ассоциированной с аГУС, конечная диастолическая скорость кровотока в ГА зависит от уровня микрососудистого гемолиза.

## УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Смирнова Т.В. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста;  
Козловская Н.Л. — концепция и дизайн исследования, редактирование;  
Шелудченко В.М. — редактирование;  
Анджелова Д.В. — сбор и обработка материала, редактирование;  
Казарян Э.Э. — сбор и обработка материала;  
Эксаренко О.В. — сбор и обработка материала, редактирование;  
Велиева И.А. — сбор и обработка материала;  
Хасянова М.В. — сбор и обработка материала.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tsai H.M. A mechanistic approach to the diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome. *Transfus Med Rev.* 2014;28(4):187–197. DOI: 10.1016/j.tmr.2014.08.004
2. Brocklebank V., Kavanagh D. Complement C5-inhibiting therapy for the thrombotic microangiopathies: accumulating evidence, but not a panacea. *Clin Kidney J.* 2017;10(5):600–624. DOI: 10.1093/ckj/sfx081
3. Shen Y.-M. Clinical evaluation of thrombotic microangiopathy: identification of patients with suspected atypical hemolytic uremic syndrome. *Thromb J.* 2016;14 (Suppl. 1):19. DOI: 10.1186/S12959-016-0114-0
4. Loirat Ch., Fremeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6(1):60. DOI: 10.1186/1750-1172-6-60
5. Kavanagh D., Goodship T.H., Richards A. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Nephrol.* 2013;33:508–530.
6. Noris M., Remuzzi G. Atypical hemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2009;361(17):1676–1687. DOI: 10.1056/NEJMra0902814
7. Hossain M.A., Cheema A., Kalathil Sh., Bajwa R., Costanzo E.J., Cosentino J., Cheng J., Vachharajani T., Asif A. Atypical hemolytic uremic syndrome: Laboratory characteristics, complement-amplifying conditions, renal biopsy, and genetic mutations. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation.* 2018;29(2):276–283.
8. Phillips E.H., Westwood J.P., Brocklebank V., Wong E.K.S., Tellez J.O., Marchbank K.J., McGuckin S., Gale D.P., Connolly J., Goodship T.H.J., Kavanagh D., Scully M.A. The role of ADAMTS-13 activity and complement mutational analysis in differentiating acute thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost.* 2016;14(1):175–185. DOI: 10.1111/ith.13189
9. Козловская Н.Л., Коротчаева Ю.В., Боброва Л.А., Шилов Е.М. Акушерский атипичный гемолитико-уремический синдром: первый российский опыт диагностики и лечения. *Нефрология.* 2016;20(2):68–80 [Kozlovskaya N.L., Korotchaeva Y.V., Bobrova L.A., Shilov E.M. Atypical hemolytic-uremic syndrome in obstetric practice: the first Russian experience of diagnosis and treatment. *Nephrology = Nefrologiya.* 2016;20(2):68–80 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/rosakush201616695-104
10. Van Laecke S., Van Biesen W. Severe hypertension with renal thrombotic microangiopathy: what happened to the usual suspect? *Kidney Int.* 2017;91:1271–1274.
11. Демьянова К.А., Козловская Н.Л., Боброва Л.А., Козлов Л.В., Андина С.С., Юрова В.А., Кучиева А.М., Рошчупкина С.В., Шилов Е.М. Сравнительный анализ изменений в системе комплемента при катастрофическом антифосфолипидном синдроме и атипичном гемолитико-уремическом синдроме. *Вестник РАМН.* 2017;72(1):42–52 [Demjanova K.A., Kozlovskaya N.L., Bobrova L.A., Kozlov L.V., Andina S.S., Yurova V.A., Kuchieva A.M., Roshchupkina S.V., Shilov E.M. Complement system abnormalities in patients with atypical hemolytic uremic syndrome and catastrophic antiphospholipid syndrome. *Annals of Russian Academy of Medical Sciences = Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk.* 2017;72(1):42–52 (In Russ.)]. DOI: 10.15690/vramn769
12. Meola M., Samoni S., Petrucci I., Ronco C. Clinical scenarios in acute kidney injury-Parenchymal acute kidney injury-Vascular diseases. *Contrib Nephrol.* 2016;188:48–63. DOI: 10.1159/000445467
13. Meola M., Petrucci I. Ultrasound and color Doppler in nephrology. Acute kidney injury. *G Ital Nefrol.* 2012;29(5):599–615.
14. Capotondo L., Nicolai G.A., Garosi G. The role of color Doppler in acute kidney injury. *Arch Ital Urol Androl.* 2010; 82(4):275–279.
15. Boddi M. Renal ultrasound (and Doppler sonography) in hypertension: an update. *Adv Exp Med Biol.* 2017;956:191–208. DOI: 10.1007/978-94-007-5584-2\_170
16. Reising A., Hafer C., Hiss M., Kielstein J.T., Menne J., Gueler F., Beneke J., Linnenweber-Held S., Haller H., Einecke G. *Int Urol Nephrol.* 2016;48(4):561–570. DOI: 10.1007/s11255-015-1194-7
17. Тарасова Л.Н., Киселева Т.Н., Фокин А.А. Глазной ишемический синдром. Москва: Медицина, 2003. 176 с. [Tarasova L.N., Kiseleva T.N., Fokin A.A. Ocular ischemic syndrome. M: Medicine, 2003. 176 p. (In Russ.)].
18. Tranquart F., Berges O., Koskas P., Arsene S., Rossazza C., Pisella P.J., Pouchet L. Color doppler imaging of orbital vessels: personal experience and literature review. *J Clin Ultrasound.* 2013;31(5):258–273. DOI: 10.1002/jcu.10169
19. Смирнова Т.В., Аветисов С.Э., Козловская Н.Л., Киселева Т.Н., Иванова М.Е., Кравчук Е.А. Цветовое доплеровское картирование в оценке состояния кровотока в сосудах глаза у пациентов с антифосфолипидным синдромом. *Рефракционная хирургия и офтальмология.* 2006;6(4):39–42 [Smirnova T.V., Avetisov S.E., Kozlovskaya N.L., Kiseleva T.N., Ivanova M.E., Kravchuk E.A. Color Doppler imaging in evaluation of ocular dynamics in patients with antiphospholipid syndrome. *Refractive Surgery and Ophthalmology = Refraktsionnaya hirurgiya i oftalmologiya.* 2006;6(4):39–42 (In Russ.)].
20. Бышевский А.Ш., Терсенов О.А. Биохимия для врача. Екатеринбург: Уральский рабочий, 1994. 384 с. [Byshvskij A.Sh., Tersenov O.A. Biochemistry for the doctor. Yekaterinburg: Uralskij rabochij, 1994. 384 p. (In Russ.)].

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»  
Смирнова Татьяна Вячеславовна  
кандидат медицинских наук, научный сотрудник  
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации (Сеченовский университет)  
Козловская Наталья Львовна  
доктор медицинских наук, профессор  
ул. Трубцкая, 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»  
Шелудченко Вячеслав Михайлович  
доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник  
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»  
Анджелова Диана Владимировна  
доктор медицинских наук, старший научный сотрудник  
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»  
Казарян Элина Эдуардовна  
доктор медицинских наук, старший научный сотрудник  
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»  
Эксаренко Олеся Викторовна  
кандидат медицинских наук, научный сотрудник  
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»  
Велиева Инджи Арифовна  
кандидат медицинских наук, научный сотрудник  
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»  
Хасянова Майя Вячеславовна  
кандидат медицинских наук, научный сотрудник  
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

**ABOUT THE AUTHORS**

Research Institute of Eye Diseases  
Smirnova Tatiyana V.  
PhD, Research Officer  
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russia

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University  
Kozlovskaya Natalia L.  
MD, PhD, professor  
Trubetskaya str., 8/2, Moscow, 119991, Russia

Research Institute of Eye Diseases  
Sheludchenko Vyacheslav M.  
MD, professor, General Research Officer  
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russia

Research Institute of Eye Diseases  
Andzhelova Diana V.  
MD, Senior Research Officer  
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russia

Research Institute of Eye Diseases  
Kazaryan Elina E.  
MD, Senior Research Officer  
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russia

Research Institute of Eye Diseases  
Eksarenko Olesya V.  
PhD, Research Officer  
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russia

Research Institute of Eye Diseases  
Velieva Indzhi A.  
PhD, Research Officer  
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russia

Research Institute of Eye Diseases  
Khasyanova Mayya V.  
PhD, Research Officer  
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russia