

ЛОКАЛЬНАЯ И СИСТЕМНАЯ ПРОДУКЦИЯ VEGF-A ПРИ ОСЛОЖНЕННОЙ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Нероев В.В., Зайцева О.В., Балацкая Н.В., Курчаева З.В.

ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Резюме. Изучено содержание VEGF-A в сыворотке крови, слезной жидкости, стекловидном теле пациентов при различных клинических вариантах осложненной пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР). Обследованы 50 больных сахарным диабетом (I, II тип), 12 пациентов с регматогенной отслойкой сетчатки и 15 здоровых лиц. Выявлено, что осложненная ПДР ассоциируется с повышением уровня VEGF-A в сыворотке крови и слезной жидкости пациентов по сравнению с таковым больных со стабильной ПДР и здоровых лиц, а также высоким содержанием VEGF-A в стекловидном теле, достоверно превосходящим значения концентрации этого цитокина при регматогенной отслойке сетчатки. Наиболее тяжелые клинические проявления осложненной ПДР, интраоперационные геморрагические осложнения ассоциировались с резким повышением VEGF-A в сыворотке крови и стекловидном теле, отражавшим нарушения на локальном и системном уровнях.

Ключевые слова: пролиферативная диабетическая ретинопатия, патогенез, витреоретинальная хирургия, VEGF-A

LOCAL AND SYSTEMIC VEGF-A PRODUCTION IN COMPLICATED PROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY

Neroev V.V., Zaytseva O.V., Balatskaya N.V., Kurchaeva Z.V.

H. Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

Abstract. VEGF-A contents was studied in blood serum, lacrimal fluid, and vitreous body of patients with different clinical forms of complicated proliferative diabetic retinopathy (PDR). The study included 50 patients with diabetes mellitus (type I, II), twelve patients with rhegmatogenous retinal detachment and fifteen healthy individuals. Complicated PDR was shown to be associated with higher levels of VEGF-A in blood serum and lacrimal fluid of these patients as compared to the cases of stable PDR and healthy individuals, as well as increased VEGF-A concentrations in vitreous humor. Concentrations of this cytokine in vitreous body proved to be significantly exceeded those in rhegmatogenous retinal detachment. Most severe clinical manifestations in complicated PDR and intraoperative hemorrhagic complications were associated with sharp VEGF-A increase in blood serum and vitreous humor, thus reflecting certain disturbances at local and systemic levels.

Keywords: proliferative diabetic retinopathy, pathogenesis, vitreoretinal surgery, VEGF-A

Адрес для переписки:

Курчаева Зайнап Вахмурадовна
ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца»
Министерства здравоохранения РФ
105062, Россия, Москва,
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19.
Тел.: 8 (925) 133-20-00.
E-mail: Kurchaeva1608@mail.ru

Address for correspondence:

Kurchaeva Zainap V.
H. Helmholtz Research Institute of Eye Diseases
105062, Russian Federation, Moscow, Sadovaya-
Chernogryazskaya str., 14/19.
Phone: 7 (925) 133-20-00.
E-mail: Kurchaeva1608@mail.ru

Образец цитирования:

В.В. Нероев, О.В. Зайцева, Н.В. Балацкая, З.В. Курчаева
«Локальная и системная продукция VEGF-A при
осложненной пролиферативной диабетической
ретинопатии» // Медицинская иммунология, 2016. Т. 18,
№ 4. С. 357-364. doi: 10.15789/1563-0625-2016-4-357-364

© Нероев В.В. и соавт., 2016

For citation:

V.V. Neroev, O.V. Zaytseva, N.V. Balatskaya, Z.V. Kurchaeva
“Local and systemic VEGF-A production in complicated
proliferative diabetic retinopathy”, *Medical Immunology (Russia)/
Meditsinskaya Immunologiya*, 2016, Vol. 18, no. 4, pp. 357-364.
doi: 10.15789/1563-0625-2016-4-357-364

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2016-4-357-364>

Введение

Глазные осложнения сахарного диабета (СД) представляют серьезную медико-социальную проблему, являясь основной причиной слепоты и слабовидения в возрастной группе до 50 лет. Одной из частых причин потери зрения у пациентов с диабетическим поражением глаз является прогрессирование патологического процесса до пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР) с выраженной фиброваскулярной пролиферацией, осложненной тракционной отслойкой сетчатки и/или гемофтальмом [1, 2, 5].

На сегодняшний день основная роль в иммунопатогенезе глазных микрососудистых изменений при СД отводится сосудистому эндотелиальному фактору роста (vascular endothelial growth factor-A, VEGF-A). Термин «эндотелиальный фактор роста сосудов» был впервые использован в 1982 году при изучении специфической митогенной активности эндотелия сетчатки телят [6]. Наибольшее физиологическое значение для регуляции пролиферации и формирования эндотелиальных клеток в процессе ангиогенеза у человека имеет VEGF-A, являющийся гомодимерным гликопротеином, состоящим из двух субъединиц с молекулярной массой по 23 кДа [7].

Синтез VEGF-A активируется в условиях гипоксии как за счет усиления транскрипции гена, так и путем увеличения в 3–8 раз периода полураспада мРНК этого ростового фактора [8, 9]. В норме базовая экспрессия мРНК VEGF-A была обнаружена практически во всех тканях глаза, с максимальной активностью в цилиарном теле, конъюнктиве, сетчатке, пигментном эпителии, хориоиде и хрусталике [6]. В сетчатке синтез этого цитокина осуществляют перициты, эндотелий сосудов, мюллеровские и ганглиозные клетки [10, 11]. Рецепторы к VEGF-A были обнаружены на эндотелии и перицитах ретинальных и хориоидальных сосудов, глиальных клетках сетчатки, пигментном эпителии, на клетках эндотелия роговицы [12].

К настоящему времени накоплено немало количество экспериментальных данных, подтверждающих проангиогенные свойства VEGF-A и его влияние на проницаемость стенки сосудов сетчатки. В культуре клеток эндотелия VEGF-A проявлял свойства митогена, стимулируя их миграцию и образование структур, подобных сосудам, так называемый «ангиогенез *in vitro*» [3, 6]. Благодаря этим свойствам он способен играть значительную роль в патогенезе ДР.

Участие VEGF-A в поражении сетчатки при СД было продемонстрировано на экспериментальных моделях ДР у животных [13, 14]. Интравитреальное введение рекомбинантного VEGF-A вызывало разнообразные сосудистые изменения, включавшие окклюзию капилляров, гиперплазию эндотелия сосудов, повышение

проницаемости ретинальных сосудов, появление отека сетчатки, кровоизлияний, четкообразных вен, микроаневризм, неоваскуляризации сетчатки и радужки с развитием неоваскулярной глаукомы и тракционной отслойки сетчатки у здоровых приматов [15, 16] и кроликов [17]. Развитие преретинальной неоваскуляризации зависело от дозы вводимого VEGF-A [18]. Такие изменения являются характерными для различных стадий развития ДР.

Серия клинических исследований роли VEGF-A при ПДР началась в середине 1990-х годов. Было выявлено значительное повышение уровня VEGF-A в пробах стекловидного тела (СТ) и водянистой влаги у пациентов с ПДР в сравнении с показателями пациентов без ДР или с непролиферативной либо препролиферативной стадиями заболевания [19, 20].

Последующие исследования продемонстрировали увеличение внутриглазной концентрации VEGF-A при непролиферативной ДР, а также при отсутствии клинических признаков поражения глаз у больных СД в сравнении с показателями пациентов без СД [21, 22]. Повышение содержания VEGF-A во влаге передней камеры и СТ обнаруживались у пациентов с различными стадиями ДР. Более высокие уровни фактора роста в СТ определялись в случаях макулярного отека [23, 24]. Максимальная концентрация VEGF-A отмечалась у пациентов с вторичной неоваскулярной глаукомой [25].

Показано, что содержание ростового фактора во внутриглазных средах отражает тяжесть пролиферативного процесса в глазу и не коррелирует с его концентрацией в плазме крови [24, 26]. Согласно исследованию Shinoda K. и соавторов, концентрация VEGF-A во влаге передней камеры пациентов с ПДР не зависела от типа СД, длительности заболевания, способа контроля гликемии, уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), наличия артериальной гипертензии или нефропатии [27].

Ряд исследователей предложили использовать внутриглазные показатели VEGF-A в качестве критериев прогнозирования операции. По мнению Wang J. и соавторов, значение содержания VEGF-A в СТ может быть использовано для прогноза результата витрэктомии у больных с тяжелыми формами ПДР [28]. Эти данные в дальнейшем подтвердил корреляционный анализ, выявивший сильные взаимосвязи между уровнем VEGF-A, балансом проангиогенных/антиангиогенных факторов в витреальной полости больных с ПДР и исходами интравитреальных вмешательств [4, 29, 30].

Таким образом, экспериментальными и клиническими исследованиями доказано, что VEGF-A играет важную роль в патогенезе ДР. Дальнейшее изучение продукции фактора роста эндотелия сосудов при различных клинических

особенностях заболевания позволит более глубоко понять механизмы развития этого тяжелого осложнения СД и оптимизировать тактику ведения пациентов.

Цель работы: изучение уровня VEGF-A в сыворотке крови (СК), слезной жидкости (СЖ) и стекловидном теле (СТ) при различных клинических проявлениях осложненной ПДР.

Материалы и методы

Обследовано 50 больных с СД 1-го и 2-го типа, 12 пациентов с регматогенной отслойкой сетчатки (РОС) и 15 практически здоровых лиц. Всем пациентам проводилось стандартное офтальмологическое обследование в условиях отдела по изучению патологии сетчатки и зрительного нерва ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, включавшее визометрию (без коррекции и с максимальной коррекцией), тонометрию, биомикроскопию, осмотр глазного дна в условиях мириаза, ультразвуковое А-В сканирование, фундусфторографию, оптическую когерентную томографию сетчатки, флуоресцентную ангиографию (по показаниям).

Основную клиническую группу составили 39 пациентов (25 женщин и 14 мужчин) с осложненной ПДР в возрасте от 30 до 73 лет (в среднем $54,6 \pm 9,37$ года). СД 1 типа страдали 11 пациентов, СД 2 типа – 28 пациента. Длительность заболевания СД колебалась от 3 до 35 лет (в среднем $16,6 \pm 7,26$ года). Диагноз ПДР был установлен от 1 года до 20 лет назад (в среднем $4,14 \pm 2,64$ года). Уровень HbA1c колебался от 4,65% до 12,2% (в среднем $7,84 \pm 1,3\%$). При этом у 11 пациентов (28%) показатель HbA1c был ниже 6,5% (ниже целевого значения), у 28 (72%) – выше 6,5% [29].

У всех пациентов этой группы по данным клинического обследования выявлялись организованный гемофтальм и/или тракционная отслойка сетчатки как минимум на одном глазу на фоне тяжелых диабетических изменений сетчатки. Осложненный характер ПДР на обоих глазах был отмечен у 27 больных (69%). Хирургическое вмешательство, включавшее микроинвазивную субтотальную витрэктомия, швартэктомия, эндолазеркоагуляцию сетчатки, эндотампонаду силиконовым маслом, проводили на 32 глазах по стандартной трехпортовой методике. Оценивалась выраженность геморрагических осложнений в ходе хирургических манипуляций. За 7 дней до операции 7 пациентам проводилось интравитреальное введение препарата ранибизумаб (луцентис) по стандартной методике в дозе 0,05 мл с целью снижения активности новообразованных сосудов в составе фиброглияльных мембран и риска интраоперационных осложнений. Манипуляция проводилась на основании одобрения Локального этического

комитета, после подписания пациентом информированного согласия.

С целью анализа особенностей содержания VEGF-A в разных биологических жидкостях были сформированы 2 группы сравнения. Группу для сравнительной оценки уровней VEGF-A в СК и СЖ составили 11 пациентов (8 женщин и 3 мужчины) со стабильным течением ПДР в возрасте от 40 до 67 лет (в среднем $55,0 \pm 6,66$ года). На обоих глазах этих пациентов ранее была проведена панретинальная лазеркоагуляция в максимальном объеме. На момент обследования зон активной неоваскуляризации по результатам флуоресцентной ангиографии обнаружено не было, отсутствовали признаки диабетического макулярного отека. В этой группе СД 1 типа страдали 4 пациента, СД 2 типа – 7 пациентов. Длительность заболевания СД колебалась от 9 до 15 лет (в среднем $11,6 \pm 2,2$ года). Диагноз ПДР был установлен от 1 до 5 лет назад (в среднем $2,67 \pm 0,89$ года). HbA1c отмечался на уровне от 6% до 11,03% (в среднем $7,25 \pm 2,13\%$). У 7 пациентов (64%) показатель HbA1c был ниже 6,5%, у 4 (36%) – выше 6,5%. Группу для сравнительной оценки уровня VEGF-A в СТ составили 12 пациентов (5 женщин и 7 мужчин, средний возраст $47,3 \pm 9,4$ года) без СД, которым было проведено витреоретинальное хирургическое вмешательство по поводу РОС. В контрольную группу вошли 15 практически здоровых лиц (11 женщин и 4 мужчины) в возрасте от 36 до 67 лет (в среднем $49,6 \pm 6,0$ года) без значимой офтальмопатологии, не страдающих СД, а также сердечно-сосудистыми заболеваниями в стадии суб- и декомпенсации.

Иммунологические исследования проводилось на базе Отдела иммунологии и вирусологии ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России «Уровень VEGF-Аопределяли в СК, СЖ и СТ пациентов с осложненной ПДР, СТ пациентов с РОС, СК и СЖ пациентов со стабильным течением ПДР и практически здоровых людей. Забор биологических жидкостей проводился с согласия пациента после разъяснения целей исследования. Взятие проб СК и СЖ осуществляли до каких-либо манипуляций, пробы СТ забирались до витреоектомии. Все биопробы хранились при температуре -70 °С. Концентрацию VEGF-A определяли в рамках мультиплексного анализа на анализаторе MAGPIX («Luminex Corporation», США) в программе Luminex xPONENT 3.1, с помощью наборов (ProcartaPlex «eBioscience», Австрия). Полученные результаты выражали в пг/мл.

Статистическую обработку данных проводили с применением пакета прикладной программы BIOSTAT. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

VEGF-A выявлялся во всех исследованных пробах биологических жидкостей пациентов и лиц контрольной группы.

В СК практически здоровых людей ($n = 15$) VEGF-A определялся на уровне от 38,7 до 283,8 пг/мл (в среднем $90,0 \pm 24,5$ пг/мл). У пациентов со стабильным течением ПДР ($n = 11$) уровень VEGF-A в СК существенно не отличался от показателей здоровых людей, колебался в пределах от 66,3 до 215,2 пг/мл и составил в среднем $140,5 \pm 64,2$ пг/мл (рис. 1).

В то же время среди пациентов с осложненной ПДР ($n = 39$) отмечались значительные колебания показателя сывороточного VEGF-A – от 20,3 до 851,5 пг/мл при среднем значении $226,4 \pm 146,3$ пг/мл, достоверно превышающим таковое в группе здоровых людей ($p < 0,01$).

Сравнительный анализ концентраций VEGF-A в СК был проведен в подгруппах пациентов в зависимости от особенностей клинической картины заболевания. Выявлено, что в случаях наиболее тяжелых двусторонних проявлений осложненной ПДР – гемофтальм и тракционная отслойка сетчатки на обоих глазах ($n = 9$) средние значения содержания VEGF-A достигли максимальной отметки $399,8 \pm 206,7$ пг/мл (колебания в пределах от 253,2 до 851,5 пг/мл). У пациентов с умеренными проявлениями осложненной ПДР (гемофтальм и/или тракционная отслойка сетчатки на одном глазу, изолированный гемофтальм или фиброглиальная пролиферация с тракционным синдромом на двух глазах) ($n = 30$) уровень сывороточного VEGF-A был достоверно ниже и составил в среднем $190,0 \pm 122,7$ пг/мл ($p = 0,01$; диапазон колебаний от 20,3 до 590,0 пг/мл).

Таким образом, системный показатель VEGF-A отчетливо коррелировал с тяжестью проявления осложнений ПДР. Наиболее тяжелые двусторонние микрососудистые ретинальные изменения ассоциировались с достоверно повышенным содержанием сывороточного VEGF-A,

что свидетельствует о системном характере изменений.

В СЖ лиц контрольной группы без СД и глазной патологии ($n = 15$) уровень VEGF-A находился в диапазоне от 214,5 до 1336,3 пг/мл (в среднем $775,4 \pm 560$ пг/мл). У пациентов с СД значения рогового фактора достоверно превышали показатели здоровых людей ($p < 0,01$): при стабильном течении ПДР ($n = 11$) VEGF-A выявлялся в пределах от 974,4 до 3675,4 пг/мл ($2257,9 \pm 945,0$ пг/мл); при осложненной ПДР ($n = 58$) уровень VEGF-A в СЖ определялся на еще более высокой отметке – в среднем $3229,6 \pm 753,8$ пг/мл при колебаниях от 710,9 до 4807,9 пг/мл, достоверно превышая показатели пациентов со стабильным течением ПДР ($p < 0,01$) (рис. 1).

При анализе в подгруппах с различными клиническими проявлениями осложненной ПДР выявлено, что концентрации VEGF-A в СЖ глаз с гемофтальмом и сочетанием гемофтальма и тракционной отслойкой достоверно превышали таковые в подгруппе с изолированной тракционной отслойкой сетчатки ($p < 0,05$) (табл. 1). При этом уровень VEGF-A был максимальным в случаях самой тяжелой клинической картины заболевания – при сочетании гемофтальма и тракционной отслойки сетчатки. Различий содержания VEGF-A в зависимости от степени интраокулярной фиброглиальной пролиферации не выявлено.

В случаях обильной васкуляризации пролиферативной ткани (фиброваскулярная ткань) уровень VEGF-A в СЖ оказался достоверно ($p < 0,05$) повышенным по сравнению с таковым СЖ глаз с клинически бессосудистой фиброглиальной тканью. Содержание VEGF-A 3490 пг/мл и выше достоверно ассоциировалось с наличием в глазу обильно васкуляризированной пролиферативной ткани, что может быть использовано в качестве прогностического критерия при непрозрачных оптических средах.

Таким образом, в результате исследования выявлено, что осложненная ПДР ассоциируется

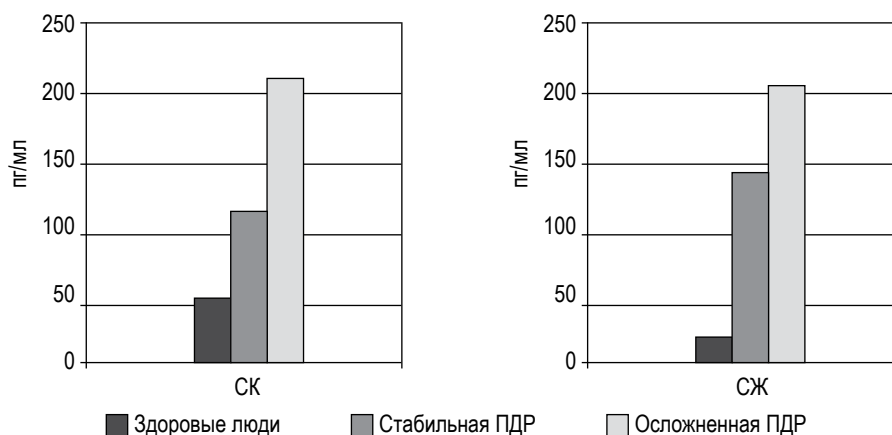


Рисунок 1. Уровни VEGF-A (пг/мл) в СК и СЖ здоровых лиц, пациентов со стабильным течением ПДР и осложненной ПДР

ТАБЛИЦА 1. УРОВНИ VEGF-A (пг/мл) В СЖ И СТ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЯХ ОСЛОЖНЕННОЙ ПДР (M±m)

Особенности клинической картины осложненной ПДР		Уровень VEGF-A	
		СЖ	СТ
Клинические проявления осложненной ПДР	Организовавшийся гемофтальм	3450,3±704,1* (n = 18)	1400,2±391,3* (n = 5)
	Тракционная отслойка сетчатки	2693,2±838,5 (n = 18)	535,4±235,5 (n = 10)
	Сочетание гемофтальма и тракционной отслойки сетчатки	3715,5±494,7* (n = 22)	1316,2±640,5* (n = 17)
Степень фиброглияльной пролиферации	Глиоз 2-3 степени	3291,1±693,3 (n = 12)	1413,4±638,0 (n = 5)
	Глиоз 4 степени	3322,8±713,8 (n = 28)	959,1±309,3 (n = 22)
Васкуляризация фиброглияльной ткани	Фиброваскулярная пролиферативная ткань	3651,7±570,8** (n = 24)	1553,6±413,1** (n = 17 из 19)
	Фиброглияльная пролиферативная ткань	2684,2±806,4 (n = 16)	647,5±381,2 (n = 8)

Примечание. * – различие достоверно относительно показателя в подгруппе с тракционной отслойкой сетчатки, $p < 0,05$;
** – различие достоверно относительно показателя в подгруппе с фиброглияльной тканью, $p < 0,05$;
n – число проб биологических жидкостей.

с резко повышенным содержанием VEGF-A в СЖ пациентов. Достоверно более высокие уровни цитокина в СЖ глаз с гемофтальмом, а также в случаях фиброваскулярной пролиферации, вероятно, связаны с участием VEGF-A в неоангиогенезе.

В СТ пациентов группы сравнения с РОС (n = 12) VEGF-A выявлялся в пределах от 17,76 до 619,86 пг/мл (в среднем 205,6±175,0 пг/мл). В СТ глаз, прооперированных по поводу осложненной ПДР (n = 32) без предварительного введения лувентиса, уровень VEGF-A оказался достоверно выше (1151,6±553,7 пг/мл, $p < 0,01$) при значительном размахе от 81,77 до 2473,18 пг/мл. В подгруппе пациентов (n = 7) с предварительным введением антиангиогенного препарата VEGF-A выявлялся в СТ на достоверно более низком уровне – 617,2±213,9 пг/мл ($p < 0,05$), показатель, однако, превышал уровни в глазах с РОС.

При индивидуальном сравнении было обнаружено, что у каждого пациента с осложненной ПДР уровень VEGF-A в СТ превышал показатель в СК, что свидетельствует о его локальной продукции тканями глаза.

Дальнейший сравнительный анализ интраокулярных уровней VEGF-A в подгруппах с различными особенностями клинической картины заболевания, а также при различной выраженности интраоперационных геморрагических осложнений был проведен только среди пациентов без предварительной антиангиогенной терапии.

Средние уровни VEGF-A в СТ при различных клинических проявлениях заболевания представлены в таблице 1. Достоверно повышенные кон-

центрации VEGF-A в СТ отмечены в подгруппах с гемофтальмом; сочетанием гемофтальма и тракционной отслойки в сравнении с показателями подгруппы с изолированной тракционной отслойкой сетчатки ($p < 0,01$).

В СТ 17 из 19 глаз с активной осложненной ПДР (фиброваскулярная пролиферативная ткань) выявлен максимальный уровень VEGF-A, достоверно превышающий таковой в СТ глаз с клинически бессосудистой фиброглияльной тканью ($p < 0,01$). В то же время в двух пробах СТ глаз с наиболее тяжелой клинической картиной (массивной васкуляризацией пролиферативной ткани, субтотальной отслойкой сетчатки, рубецом радужки) уровень VEGF-A оказался низким (81,8 и 112,3 пг/мл).

Таким образом, осложненная ПДР ассоциируется с достоверно повышенным содержанием VEGF-A в СТ по сравнению с РОС. Максимальные интраокулярные уровни цитокина отмечены в случаях гемофтальма и массивной васкуляризации пролиферативной ткани, что подтверждает участие VEGF-A в патологическом внутриглазном неоангиогенезе. В то же время минимальные концентрации VEGF-A в 2-х пробах СТ глаз с наиболее тяжелой клинической картиной активной осложненной ПДР могут отражать срыв иммунорегуляции.

Средние показатели VEGF-A в биологических жидкостях пациентов при различных особенностях течения основного заболевания (СД) представлены в таблице 2.

Статистически значимой зависимости содержания VEGF-A в СК, СЖ и СТ от пола и возраста пациентов, длительности заболевания СД,

особенностей терапии, показателей липидного обмена выявлено не было. При этом замечены достоверно более высокие показатели VEGF-A в СЖ пациентов с СД 2 типа и при уровне HbA1c выше целевого значения.

Ретроспективно был проведен анализ содержания VEGF-A в биологических жидкостях в зависимости от особенностей течения витреоретинального хирургического вмешательства (табл. 3). Пациенты были разделены на две подгруппы в зависимости от выраженности интраоперационных геморрагических осложнений: 1 – с наличием интраоперационной продолжительной геморрагической активности в процессе отсепаровки фиброглиальных мембран, затрудняющей проведение операции (9 глаз), 2 – с умеренной геморрагической активностью, не влияющей на ход операции (23 глаза).

Выраженные интраоперационные геморрагические осложнения отмечались у пациентов с исходно достоверно повышенным сывороточным содержанием VEGF-A, выше 300 пг/мл ($p < 0,05$), а также в большинстве случаев ассоциировались с достоверно высоким уровнем VEGF-A в СТ ($p < 0,05$). В то же время осложненное течение операции отмечено в двух глазах с исходно минимальным содержанием VEGF-A в СТ.

Выводы

Таким образом, показано, что осложненные формы ПДР ассоциируются с достоверно повышенным содержанием ангиогенного фактора роста в СК и СЖ пациентов.

Максимально высокие локальные концентрации VEGF-A (СЖ), выявленные при гемофтальме и в случаях активной фиброваскулярной пролиферации, свидетельствуют об участии фактора

ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ VEGF-A (пг/мл) В СК, СЖ И СТ ПАЦИЕНТОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ОСОБЕННОСТЯХ ТЕЧЕНИЯ СД ($M \pm m$)

Особенности течения СД		Уровень VEGF-A		
		СК	СЖ	СТ
Тип	СД 1 типа	271±111,1 (n = 11)	2475±1131,3 (n = 14)	955,3±582,4 (n = 8)
	СД 2 типа	219,3±155,6 (n = 28)	3425,4±641,5* (n = 44)	1176,2±547,4 (n = 24)
Инсулинопотребность	Инсулинзависимый СД	203,3±111,6 (n = 22)	3253,6±656,5 (n = 37)	1075,4±487,2 (n = 20)
	Инсулиннезависимый СД	333,1±310 (n = 17)	3741,2±463,6 (n = 21)	1358,4±743,1 (n = 12)
Длительность заболевания	Менее 10 лет	295,1±189,3 (n = 13)	3453,6±529,3 (n = 18)	1020±484,4 (n = 10)
	Более 10 лет	242±178,2 (n = 26)	3357,1±725,6 (n = 40)	1206,7±518,7 (n = 22)
Уровень HbA1c	Ниже целевого значения	268,7±159,4 (n = 11)	2546,3±1364,6 (n = 15)	1343,9±484,8 (n = 9)
	Выше целевого значения	214,9±141,3 (n = 28)	3506,7±528* (n = 43)	1079±541,1 (n = 23)

Примечание. * – различие достоверно относительно аналогичного показателя в подгруппе, $p < 0,05$;
n – число проб биологических жидкостей.

ТАБЛИЦА 3. УРОВЕНЬ VEGF-A (пг/мл) В СК, СЖ И СТ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ХАРАКТЕРА ТЕЧЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ($M \pm m$; min-max)

Течение операции	Уровень VEGF-A		
	СК	СЖ	СТ
Выраженные геморрагические осложнения (n = 9)	383,5±234,2* (110,1-851,5)	3223,6±1206,0 (710,9-3995,6)	1858,6±213,4* (n = 7 из 9), (81,7-2071,1)
Отсутствие значимых геморрагических осложнений (n = 23)	187,1±111,3 (20,3-511,4)	3321±254,4 (2902,7-3689,3)	1098,4±443,0 (485,9-2473,2)

Примечание. * – различие достоверно относительно аналогичного показателя в подгруппе, $p < 0,05$;
n – число проб биологических жидкостей;
min-max – пределы колебаний показателя.

роста в патологическом глазном неоваскуляризации. Содержание VEGF-A в СЖ 3490 пг/мл и выше может быть использовано в качестве прогностического критерия обильной васкуляризации пролиферативной ткани при непрозрачных оптических средах.

Наиболее тяжелые клинические проявления осложненной ПДР, выраженные интраоперационные геморрагические осложнения ассоциировались с резко повышенным содержанием сывороточного VEGF-A, а также достоверно

высокими интраокулярными уровнями данного ростового фактора, что свидетельствует о локальном и системном характере нарушений. Уровни VEGF-A в СК, превышающие 300 пг/мл, могут использоваться как критерий прогноза осложненного течения операции. Кроме того, тяжелые интраоперационные геморрагические осложнения возможны на фоне резко сниженного интраокулярного уровня VEGF-A, что может объясняться срывом локальной иммунорегуляции у таких пациентов.

Список литературы / References

1. Диагностика и лечение диабетической ретинопатии и диабетического макулярного отека. Федеральные клинические рекомендации (протоколы лечения). М.: ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов», 2013. С. 18. [Diagnosis and treatment of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. Federal clinical recommendations (treatment protocols)]. Moscow: All-Russian public organization «Association of ophthalmologists», 2013, p. 18.
2. Балашевич Л.И., Бржевицкий В.В., Измайлов А.С. Глазные проявления диабета. СПб., 2004. С. 382. [Balashevich L.I., Brzhevsky V.V., Izmailov A.S. Ocular manifestations of diabetes]. St. Petersburg, 2004, p. 382.
3. Нероев В.В., Слепова О.С., Зайцева О.В., Курчаева З.В. Особенности локальной и системной продукции эндотелина при осложненной пролиферативной диабетической ретинопатии // Российский офтальмологический журнал, 2015. Т. 8, № 3. С. 31-37. [Neroev V.V., Slepova O.S., Zaytseva O.V., Kurchaeva Z.V. Features of local and systemic production of endothelin in complicated proliferative diabetic retinopathy. *Rossiyskiy oftal'mologicheskii zhurnal = Russian Ophthalmological Journal*, 2015, Vol. 8, no. 3, pp. 31-37. (In Russ.)]
4. Шишкин М.М., Юлдашева Н.М. Интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза как этап щадящей витреоретинальной хирургии пролиферативной диабетической ретинопатии // Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова, 2011. Т. 6, № 1. С. 77-81. [Shishkin M.M., Yuldashev N.M. Intravitreal administration of inhibitors of angiogenesis as a stage of gentle vitreoretinal surgery of proliferative diabetic retinopathy. *Vestnik NMHTS im. N.I. Pirogova = Bulletin SMSC named by N.I. Pirogov*, 2011, Vol. 6, no. 1, pp. 77-81. (In Russ.)]
5. Agarwal D., Gelman R., Prospero Ponce C., Stevenson W., Christoforidis J.B. Vitreomacular Interface in Diabetic Retinopathy. *J. Ophthalmol.*, 2015, Vol. 2015, p. 392983.
6. Schlingemann R.O., van Hinsbergh V.W. Role of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in eye disease. *Br. Ophthalmol.*, 1997, Vol. 81, no. 6, pp. 501-512.
7. Senger D.R., Galli S.J., Dvorak A.M., Perruzzi C.A., Harvey V.S., Dvorak H.F. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science*, 1983, Vol. 219, no. 4587, pp. 983-985.
8. Bhisitkul R.B. Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatments. *Br. J. Ophthalmol.*, 2006, Vol. 90, no. 12, pp. 1542-1547.
9. Levy N.S., Chung S., Furneaux H., Levy A.P. Hypoxic stabilization of vascular endothelial growth factor mRNA by the RNA-binding protein HuR. *J. Biol. Chem.*, 1998, Vol. 273, no. 11, pp. 6417-6423.
10. Adamis A.P., Shima D.T., Yeo K.T., Yeo T.K., Brown L.F., Berse B., D'Amore P.A., Folkman J. Synthesis and secretion of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor by human retinal pigment epithelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1993, Vol. 193, no. 2, pp. 631-638.
11. Aiello L.P., Northrup J.M., Keyt B.A., Takagi H., Iwamoto M.A. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Arch. Ophthalmol.*, 1995, Vol. 113, no. 12, pp. 1538-1544.
12. Ferrara N., Gerber H.P., LeCouter J.N. The biology of VEGF and its receptors. *Nat. Med.*, 2003, Vol. 9, no. 6, pp. 669-676.
13. Gilbert R.E., Vranes D., Berka J.L., Kelly D.J., Cox A., Wu L.L., Stacker S.A., Cooper M.E. Vascular endothelial growth factor and its receptors in control and diabetic rat eyes. *Lab Invest.*, 1998, Vol. 78, no. 8, pp. 1017-1027.
14. Murata T., Nakagawa K., Khalil A., Ishibashi T., Inomata H., Sueishi K. The relation between expression of vascular endothelial growth factor and breakdown of the blood-retinal barrier in diabetic rat retinas. *Lab. Invest.*, 1996, Vol. 74, no. 4, pp. 819-825.
15. Gilbert R.E., Vranes D., Berka J.L., Kelly D.J., Cox A., Wu L.L., Stacker S.A., Cooper M.E. Endothelial cell hypertrophy induced by vascular endothelial growth factor in the retina: new insights into the pathogenesis of capillary nonperfusion. *Arch. Ophthalmol.*, 2001, Vol. 119, no. 6, pp. 861-866.
16. Witmer A.N., Blaauwgeers H.G., Weich H.A., Alitalo K., Vrensen G.F., Schlingemann R.O. Altered expression patterns of VEGF receptors in human diabetic retina and in experimental VEGF-induced retinopathy in monkey. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2002, Vol. 43, no. 3, pp. 849-857.
17. Wong C.G., Rich K.A., Liaw L.H., Hsu H.T., Berns M.W. Intravitreal VEGF and bFGF produce florid retinal neovascularization and hemorrhage in the rabbit. *Curr. Eye Res.*, Vol. 22, no. 2, pp. 140-147.
18. Tolentino M.J., McLeod D.S., Taomoto M., Otsuji T., Adamis A.P., Luttj G.A. Pathologic features of vascular endothelial growth factor-induced retinopathy in the nonhuman primate. *Am. J. Ophthalmol.*, 2002, Vol. 133, no. 3, pp. 373-385.

19. Aiello L.P., Avery R.L., Arrigg P.G., Keyt B.A., Jampel H.D., Shah S.T., Pasquale L.R., Thieme H., Iwamoto M.A., Park J.E., Hung V.N., Aiello L.M., Napoleone F., George L. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N. Eng. J. Med.*, 1994, Vol. 331, no. 22, pp. 1480-1487.
20. Adamis A.P., Miller J.W., Bernal M.T., D'Amico D.J., Folkman J., Yeo T.K., Yeo K.T. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am. J. Ophthalmol.*, 1994, Vol. 118, no. 4, pp. 445-450.
21. Amin R.H., Frank R.N., Kennedy A., Elliott D., Puklin J.E., Abrams G.W. Vascular endothelial growth factor is present in glial cells of the retina and optic nerve of human subjects with nonproliferative diabetic retinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis Sci.*, 1997, Vol. 38, no. 1, pp. 36-47.
22. Sack R.A., Conradi L., Krumholz D., Beaton A., Sathe S., Morris C. Membrane array characterization of 80 chemokines, cytokines and growth factor in open and closed eye tears: angiogenin and other defense system constituents. *Invest. Ophthalmol. Vis Sci.*, 2005, Vol. 46, no. 4, pp. 1228-1238.
23. Funatsu H., Yamashita H., Nakamura S., Mimura T., Eguchi S., Noma H., Hori S. Vitreous levels of pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2006, Vol. 113, no. 2, pp. 294-301.
24. Nishikiori N., Osanai M., Chiba H., Kojima T., Mitamura Y., Ohguro H., Sawada N. Glial Cell-Derived Cytokines Attenuate the Breakdown of Vascular Integrity in Diabetic. *Diabetes.*, 2007, Vol. 56, no. 5, pp. 1333-1340.
25. Tripathi R.C., Li J., Tripathi B.J., Chalam K.V., Adamis A.P. Increased level of vascular endothelial growth factor in aqueous humor of patients with neovascular glaucoma. *Ophthalmology*, 1998, Vol. 105, no. 2, pp. 232-237.
26. Noma H., Funatsu H., Yamashita H., Kitano S., Mishima H.K., Hori S. Regulation of angiogenesis in diabetic retinopathy: possible balance between vascular endothelial growth factor and endostatin. *Arch. Ophthalmol.*, 2002, Vol. 120, no. 8, pp. 1075-1080.
27. Shinoda K., Ishida S., Kawashima S., Wakabayashi T., Uchita M., Matsuzaki T., Takayama M., Shinmura K., Yamada M. Clinical factors related to the aqueous levels of vascular endothelial growth factor and hepatocyte growth factor in proliferative diabetic retinopathy. *Curr Eye Res.*, 2000, Vol. 21, no. 2, pp. 655-661.
28. Wang J., Chen S., Jiang F., You C., Mao C., Yu J., Han J., Zhang Z., Yan H. Vitreous and plasma VEGF levels as predictive factors in the progression of proliferative diabetic retinopathy after vitrectomy. *Curr Eye Res.*, 2000, Vol. 21, no. 2, pp. 655-651.
29. Funatsu H., Yamashita H., Noma H., Mimura T., Sakata K., Hori S. Risk evaluation of vitreous surgery for proliferative diabetic retinopathy based on vitreous level of vascular endothelial growth factor and angiotensin II. *Br. J. Ophthalmol.*, 2004, Vol. 88, no. 8, pp. 1064-1068.
30. Funatsu H., Yamashita H., Mimura T., Noma H., Nakamura S., Hori S. Risk evaluation of outcome of vitreous surgery based on vitreous levels of cytokines. *Eye*, 2007, Vol. 21, no. 3, pp. 377-382.

Авторы:

Нероев В.В. — д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Зайцева О.В. — к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела по лечению патологии сетчатки и зрительного нерва ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Балацкая Н.В. — к.б.н., ведущий научный сотрудник отдела иммунологии и вирусологии ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Курчаева З.В. — аспирант отдела патологии сетчатки и зрительного нерва ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Authors:

Neroev V.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Director, H. Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

Zaytseva O.V., PhD (Medicine), Leading Research Associate, Department for Treatment of Retinal and Optic Nerve Diseases, H. Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

Balatskaya N.V., PhD (Biology), Leading Research Associate, Department of Immunology and Virology, Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

Kurchaeva Z.V., Graduate Student, Department for Treatment of Retinal and Optic Nerve Diseases, H. Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

Поступила 17.02.2016
Отправлена на доработку 23.03.2016
Принята к печати 17.05.2016

Received 17.02.2016
Revision received 23.03.2016
Accepted 17.05.2016