

ИССЛЕДОВАНИЕ СИСТЕМНОГО И ЛОКАЛЬНОГО УРОВНЯ ЦИТОКИНОВ ПРИ ОККЛЮЗИИ ВЕН СЕТЧАТКИ НА ФОНЕ АНТИАНГИОГЕННОЙ ТЕРАПИИ

Дроздова Е.А., Хохлова Д.Ю., Мезенцева Е.А., Никушкина К.В.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Резюме. В статье представлены результаты исследования системного и локального уровня цитокинов при окклюзии вен сетчатки на фоне антиангиогенной терапии. Изучение их содержания проводилось в общей группе пациентов, а также в зависимости от типа ретинальной венозной окклюзии до и после интравитреального введения ранибизумаба. Было обследовано 32 пациента с окклюзией вен сетчатки. Проведено стандартное офтальмологическое обследование, спектральная оптическая когерентная томография, флюоресцентная ангиография для установления типа ретинальной венозной окклюзии. Определение концентрации фактора роста эндотелия сосудов, эндотелина-1, интерлейкина-1, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли- α в сыворотке крови и слезной жидкости было выполнено методом иммуноферментного анализа до начала терапии и через 3 месяца регулярных инъекций ранибизумаба. Проведена статистическая обработка полученных данных. В результате исследования получено, что у пациентов с окклюзией вен сетчатки вне зависимости от типа окклюзии наблюдается достоверное повышение уровня фактора роста эндотелия сосудов в сыворотке крови и слезе по сравнению с контрольными значениями. Кроме того, выявлена положительная корреляционная зависимость уровня фактора роста эндотелия сосудов в слезе и интерлейкина-1, интерлейкина-6 и эндотелина-1 в слезной жидкости, а также с концентрацией фактора роста эндотелия сосудов и эндотелина-1 в сыворотке крови. В ходе проводимого исследования установлено, что окклюзия вен сетчатки сопровождается повышением содержания эндотелина-1 в слезе и сыворотке крови, а также интерлейкинов и фактора некроза опухоли- α в слезной жидкости с максимальными значениями некоторых факторов при ишемическом типе ретинальной венозной окклюзии. На фоне антиангиогенной терапии у пациентов с неишемическим типом окклюзии выявлено достоверное снижение уровня фактора роста эндотелия сосудов, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли- α в сыворотке крови, в слезе – фактора роста и интерлейкина-1. У пациентов с ишемическим типом окклюзии была зарегистрирована статистически значимая разница концентраций фактора роста эндотелия сосудов и интерлейкина-6 в слезе и сывороточных эндотелина-1 и интерлейкина-1. Таким образом, в результате исследования определено некоторое значение исследуемых интерлейкинов, фактора некроза опухоли- α , фактора роста эндотелия сосудов и эндотелина-1 в иммунопатогенезе окклюзии вен сетчатки.

Ключевые слова: окклюзия вен сетчатки, фактор роста эндотелия сосудов, интерлейкин, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли альфа, эндотелин-1, ранибизумаб

Адрес для переписки:

Хохлова Дарья Юрьевна
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения РФ
454119, Россия, г. Челябинск, ул. Якутская, 13-68.
Тел.: 8 (922) 635-89-10.
E-mail: dar.yu@mail.ru

Address for correspondence:

Khokhlova Daria Yu.
South Ural State Medical University
454119, Russian Federation, Chelyabinsk,
Yakutskaya str., 13, apt 68.
Phone: 7 (922) 635-89-10.
E-mail: dar.yu@mail.ru

Образец цитирования:

Е.А. Дроздова, Д.Ю. Хохлова, Е.А. Мезенцева,
К.В. Никушкина «Исследование системного и локального
уровня цитокинов при окклюзии вен сетчатки на фоне
антиангиогенной терапии» // Медицинская иммунология,
2018. Т. 20, № 3. С. 365–372.
doi: 10.15789/1563-0625-2018-3-365-372

© Дроздова Е.А. и соавт., 2018

For citation:

E.A. Drozdova, D.Yu. Khokhlova, E.A. Mezentsева,
K.V. Nikushkina "Studies of systemic and local cytokine level in
retinal vein occlusion associated with antiangiogenic therapy",
Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya,
2018, Vol. 20, no. 3, pp. 365–372.
doi: 10.15789/1563-0625-2018-3-365-372

DOI: 10.15789/1563-0625-2018-3-365-372

STUDIES OF SYSTEMIC AND LOCAL CYTOKINE LEVEL IN RETINAL VEIN OCCLUSION ASSOCIATED WITH ANTIANGIOGENIC THERAPY

Drozдова E.A., Khokhlova D.Yu., Mezentseva E.A., Nikushkina K.V.

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Abstract. The paper presents results of studying systemic and local level of cytokines in retinal vein occlusion following antiangiogenic therapy. The study of cytokine concentrations was conducted in the general group of patients, and depended on the type of retinal vein occlusion before and after intravitreal injections of Ranibizumab. We examined thirty-two patients with retinal vein occlusion. We performed standard ophthalmological examinations, spectral optical coherence tomography, fluorescent angiography in order to establish the type of retinal vein occlusion. We determined concentration of vascular endothelial growth factor (VEGF), endothelin-1, interleukin-1, interleukin-6 and tumor necrosis factor- α in serum and tears by enzyme immunoassay before treatment, and 3 months after regular injections of Ranibizumab. The obtained data prove that all the patients with retinal vein occlusion had significantly increased VEGF levels in blood serum and tear fluid compared to the control group. We have revealed a positive correlation between levels of VEGF in tear fluid, and interleukin-1, interleukin-6 and endothelin-1 in the tears, as well as with VEGF concentrations and endothelin-1 in serum. We have found an increase of endothelin-1 in tear and serum, along with interleukins and tumor necrosis factor- α in tear fluid, with maximal concentrations of some factors in ischemic type of retinal vein occlusion. Following antiangiogenic therapy in patients with non-ischemic type, there was a significant decrease in VEGF level, interleukin-6 and tumor necrosis factor- α in the serum, vascular endothelial growth factor and interleukin-1 in tears. In patients with ischemic type, a significant decrease in VEGF and interleukin-6 concentrations in tears, endothelin-1 and interleukin-1 in blood serum. Thus, our research showed the role of interleukins, tumor necrosis factor- α , vascular endothelial growth factor and endothelin-1 in pathogenesis of retinal vein occlusion.

Keywords: retinal vein occlusion, vascular endothelial growth factor, interleukin-1, interleukin-6, tumor necrosis factor- α , endothelin-1, ranibizumab

Введение

Окклюзия вен сетчатки — острая сосудистая патология органа зрения, основными клиническими симптомами которой являются отек, геморрагии и различная степень гипоксии сетчатки [18]. Изменение гемодинамики и гемореологии в поврежденном сосуде приводит к нарушению функции эндотелия с последующим повышением экспрессии молекул адгезии и роллингу лейкоцитов, что индуцирует дальнейшую потерю эндотелиальных клеток, повреждение гематоретинального барьера и выход элементов крови за пределы сосуда [23]. Скопление на поверхности сетчатки активированных макрофагов и других клеток приводит к продукции цитокинов, факторов роста, которые участвуют в повышении проницаемости капилляров и развитии воспалительной реакции в ткани сетчатки [22]. Одним из клинических проявлений этого процесса является макулярный отек сетчатки [1, 3, 17, 31].

В ответ на развивающуюся вследствие ретинальной венозной окклюзии гипоксию сетчатки клетками эндотелия, макрофагами синтезируется фактор роста эндотелия сосудов (VEGF-A), который посредством связи со специфическими тирозинкиназными рецепторами запускает

цепочку патологических реакций, приводящих к повышению проницаемости сосудов и ангиогенезу [24, 25]. Исследования, посвященные изучению уровня VEGF-A при окклюзии вен сетчатки, установили значительное превышение его концентрации при данном заболевании в сравнении с группой контроля, а также прямую корреляционную связь уровня VEGF-A от давления и концентрации кислорода в окружающих тканях [10, 13, 19, 28]. Однако недостаточно изученной остается зависимость концентрации VEGF-A от типа ретинальной венозной окклюзии и динамика на фоне специфической терапии.

Известно, что развивающаяся на фоне окклюзии вен сетчатки дисфункция эндотелия сопровождается повышением продукции сосудосуживающих факторов, в частности эндотелина-1 (ЕТ-1) и некоторых цитокинов [26]. Иммунохимические исследования выявили повышение содержания интерлейкина-6 (IL-6) в жидких средах глаза у пациентов с окклюзией вен сетчатки с прямой корреляцией от площади поражения [10, 13, 27]. Однако неясна зависимость концентрации IL-6 от степени гипоксии сетчатки и динамика на фоне проводимого лечения. Недостаточно изученным остается значение других провоспалительных цитокинов и вазоактив-

ных факторов, таких как интерлейкин-1 (IL-1), фактор некроза опухоли- α (TNF α), ET-1 в патогенезе ретиальной венозной окклюзии. Учитывая известные из литературы значимые эффекты данных веществ, изучение их влияния на особенности течения окклюзии вен сетчатки является актуальным для исследования.

На сегодняшний день основным методом лечения, применяемым при окклюзии вен сетчатки, является антиангиогенная терапия в виде ежемесячных инъекций ингибиторов ангиогенеза в стекловидное тело. Одним из таких препаратов, чья клиническая эффективность была доказана многоцентровыми рандомизированными клиническими испытаниями, был ранибизумаб [8, 9]. Однако недостаточно изученной остается динамика концентрации цитокинов, ET-1 и VEGF-A на фоне указанной терапии.

Исходя из вышеизложенного, **целью исследования** было определить уровень VEGF-A, ET-1, IL-1, IL-6 и TNF α в сыворотке крови и слезной жидкости при окклюзии вен сетчатки в зависимости от типа окклюзии и их динамику на фоне интравитреального введения ранибизумаба.

Материалы и методы

В проспективное нерандомизированное исследование было включено 32 пациента с окклюзией вен сетчатки, проходивших обследование и лечение на клинической базе кафедры глазных болезней Южно-Уральского государственного медицинского университета в офтальмологическом отделении областной клинической больницы №3 г. Челябинска в период с 2015 по 2016 год. Женщин – 21 (66%), мужчин – 11 (34%), средний возраст – 58,9 \pm 9,3 лет. Окклюзия центральной вены сетчатки (ЦВС) диагностирована у 14 (44%) пациентов, окклюзия ветвей ЦВС – у 18 (56%).

Всем пациентам проведено стандартное офтальмологическое обследование, спектральная оптическая когерентная томография – RTVue 100/CA (Optovue Inc., США). На основании результатов флюоресцентной ангиографии (TRC NW8F plus, Торсон, Япония), с учетом площади отсутствия капиллярной перфузии, неишемический тип был выявлен у 16 (50%), ишемический тип – у 16 (50%) пациентов.

Интравитреальное введение ранибизумаба (Lucentis, Novartis Pharma) осуществлялось в ранние сроки от начала заболевания по стандартной методике в дозе 0,5 мг № 3 ежемесячно, далее по потребности.

Исследование содержания VEGF-A (eBioscience, США), ET-1 (Biomedica, Австрия), IL-1, IL-6, TNF α (Вектор-Бест, Россия) в сыворотке крови и слезной жидкости проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) на автоматическом ИФА-анализаторе Personal Lab. (Adaltis, Italy) в лаборатории НИИ Иммунологии ФГБОУ

ВО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск, до начала терапии и через 3 месяца регулярных инъекций ранибизумаба. Группу контроля составили условно здоровые добровольцы в возрасте 50-70 лет, без признаков острых и обострения хронических заболеваний, с нормальным уровнем артериального давления, при отсутствии сахарного диабета и ишемических заболеваний сердца и сосудов.

Критерии включения в исследование: давность заболевания не более 1 месяца. Критерии исключения из исследования: дегенеративные и воспалительные заболевания органа зрения. Все пациенты предоставили добровольное информированное согласие на проведение исследования и лечение в письменной форме. Исследование было одобрено этическим комитетом ЮУГМУ.

Анализ результатов проводился с использованием статистического пакета программ IBM SPSS Statistics v 20.0 с вычислением средних значений, стандартных отклонений и определением коэффициента корреляции Пирсона. Для сравнения данных между независимыми выборками использовался критерий Манна–Уитни, для определения достоверности полученных результатов до и после лечения – критерий Вилкоксона. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Для определения значения исследуемых цитокинов, фактора роста и эндотелина-1 в иммуннопатогенезе окклюзии вен сетчатки был проведен анализ их концентрации на системном и локальном уровне. Изучение их содержания проводилось в общей группе пациентов, а также в зависимости от типа ретиальной венозной окклюзии до и после проведения антиангиогенной терапии. Концентрация указанных веществ в сыворотке крови представлена в таблице 1.

Как следует из данных таблицы, уровень ET-1 практически в 5 раз превышал контрольные значения в общей группе пациентов ($p = 0,009$) и в 9 раз – при ишемическом типе окклюзии ($p = 0,009$). При сравнительном анализе содержания ET-1 в исследуемых группах выявлено статистически значимое его превышение в сыворотке крови пациентов с ишемическим типом окклюзии ($p = 0,006$).

Кроме того, было определено, что концентрация VEGF-A у всех пациентов вне зависимости от типа окклюзии достоверно превышала уровень VEGF-A в контрольной группе ($p < 0,05$) с максимальными значениями при ишемическом типе ($p = 0,018$).

Максимальная концентрация IL-1, IL-6 и TNF α в сыворотке крови также была определена при ишемическом типе окклюзии, однако статисти-

ТАБЛИЦА 1. КОНЦЕНТРАЦИЯ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ НА ФОНЕ ИНТРАВИТРЕАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ РАНИБИЗУМАБА

TABLE 1. CONCENTRATION OF CYTOKINES IN BLOOD SERUM ASSOCIATED WITH INTRAVITREAL INJECTIONS OF RANIBIZUMAB

Группы обследования Survey groups	Сроки обследования The timing of the survey	ЕТ-1, фмоль/мл fmol/ml	VEGF-A, пг/мл pg/ml	IL-1, пг/мл pg/ml	IL-6, пг/мл pg/ml	TNFα, пг/мл pg/ml
Общая группа General group (n = 32)	До лечения Before treatment	2,0±0,6*	714,6±46,1*	18,5±8,7	24,4±15,5	4,6±1,0
	После After therapy	0,4±0,03***	517,2±81,6***	5,8±2,6***	6,6±2,3***	2,3±0,2***
Неишемический тип Non-ischemic type (n = 16)	До лечения Before treatment	0,5±0,06	603,0±51,7*	4,0±0,4	6,8±2,2	3,6±0,7
	После лечения After therapy	0,4±0,03	271,5±46,2***	3,2±0,2	2,8±0,5***	2,0±0,2***
Ишемический тип Ischemic type (n = 16)	До лечения Before treatment	3,5±1,0* **	826,1±66,7* **	32,9±16,8	63,1±39,3	5,7±1,9
	После лечения After therapy	0,4±0,04***	762,8±131,2	8,4±5,1***	10,4±5,8	2,6±0,3
Контрольная группа Control group (n = 16)		0,4±0,3	347,4±162,0	3,8±1,3	4,2±1,9	3,5±1,2

Примечание. * – $p < 0,05$ – достоверная разница значений в сравнении с группой контроля; ** – $p < 0,05$ – достоверная разница значений между типом окклюзии вен сетчатки; *** – $p < 0,05$ – достоверная разница значений до и после лечения.

Note. * , $p < 0.05$ significant difference in values compared to the control group; ** , $p < 0.05$ significant difference in values between the type of retinal vein occlusion; *** , $p < 0.05$ significant difference in values before and after treatment.

чески значимой разницы от показателей группы контроля установлено не было.

При изучении динамики исследуемых факторов на фоне интравитреального введения ранибизумаба было определено, что у пациентов в общей группе наблюдалось достоверное снижение концентрации всех исследуемых веществ: VEGF-A – на $197,4 \pm 51,3$ пг/мл ($p = 0,04$), ЕТ-1 – на $1,6 \pm 0,4$ фмоль/мл ($p = 0,001$), IL-1 – на $12,7 \pm 4,1$ пг/мл ($p = 0,003$), IL-6 – на $17,8 \pm 11,2$ пг/мл ($p = 0,001$), TNFα – на $2,3 \pm 0,8$ пг/мл ($p = 0,001$). У пациентов с неишемическим типом окклюзии было установлено достоверное снижение концентрации VEGF-A – на $331,5 \pm 110$ пг/мл ($p = 0,001$), IL-6 – на $4,0 \pm 1,2$ пг/мл ($p = 0,001$) и TNFα – на $1,6 \pm 0,7$ пг/мл ($p = 0,002$). У пациентов с ишемическим типом ретинальной венозной окклюзии наблюдалось статистически значимое снижение концентрации ЕТ-1 – на $3,1 \pm 0,6$ фмоль/мл ($p = 0,002$) и IL-1 – на $24,5 \pm 1,7$ пг/мл ($p = 0,029$).

Аналогично был проведен анализ содержания исследуемых веществ в слезной жидкости и их динамика на фоне проведения антиангиогенной терапии. Данные представлены в таблице 2.

Из таблицы следует, что у всех пациентов вне зависимости от типа ретинальной венозной окклюзии установлено достоверное превышение

содержания всех исследуемых веществ в слезной жидкости по сравнению с контрольными значениями.

При сравнительном анализе полученных данных в исследуемых группах было установлено, что при ишемическом типе окклюзии содержание VEGF-A, ЕТ-1 и интерлейкинов было достоверно выше, чем при неишемическом типе. Однако статистически значимой разницы уровня TNFα у пациентов с разным типом окклюзии установлено не было.

При изучении динамики исследуемых факторов в слезной жидкости на фоне интравитреального введения ранибизумаба определено, что у всех пациентов вне зависимости от типа окклюзии было отмечено достоверное снижение уровня VEGF-A: в общей группе на $547,9 \pm 113,6$ пг/мл ($p = 0,001$), при неишемическом типе – на $217,4 \pm 112,3$ пг/мл ($p = 0,001$), при ишемическом типе – на $878,6 \pm 87,4$ пг/мл ($p = 0,001$). Кроме того, зарегистрировано достоверное снижение концентрации ЕТ-1 в общей группе пациентов – на $0,2 \pm 0,05$ фмоль/мл ($p = 0,005$). Статистически значимая разница концентраций IL-1 была получена только при неишемическом типе окклюзии – на $1,7 \pm 0,7$ пг/мл ($p = 0,008$). Кроме того, на фоне интравитреального введения ранибизумаба было выявлено достоверное снижение

ТАБЛИЦА 2. КОНЦЕНТРАЦИЯ ЦИТОКИНОВ В СЛЕЗНОЙ ЖИДКОСТИ НА ФОНЕ ИНТРАВИТРЕАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ РАНИБИЗУМАБА

TABLE 2. CONCENTRATION OF CYTOKINES IN TEAR FLUID ASSOCIATED WITH INTRAVITREAL INJECTIONS OF RANIBIZUMAB

Группы обследования Survey groups	Сроки обследования The timing of the survey	ЕТ-1, фмоль/мл fmol/ml	VEGF-A, пг/мл pg/ml	IL-1, пг/мл pg/ml	IL-6, пг/мл pg/ml	TNF α , пг/мл pg/ml
Общая группа General group (n = 32)	До лечения Before treatment	0,6 \pm 0,07*	884,5 \pm 91,9*	24,7 \pm 8,6*	3,7 \pm 0,7*	3,1 \pm 0,4*
	После лечения After therapy	0,4 \pm 0,1***	336,6 \pm 60,2***	68,0 \pm 20,3	1,5 \pm 0,2	3,0 \pm 0,5
Неишемический тип Non-ischemic type (n = 16)	До лечения Before treatment	0,3 \pm 0,06*	425,3 \pm 20,9*	5,0 \pm 0,9*	1,5 \pm 0,3*	2,9 \pm 0,4*
	После лечения After therapy	0,2 \pm 0,03	207,9 \pm 21,1***	3,3 \pm 0,4***	1,5 \pm 0,3	2,2 \pm 0,3
Ишемический тип Ischemic type (n = 16)	До лечения Before treatment	0,9 \pm 0,08* **	1343,8 \pm 79,9* **	44,3 \pm 15,9* **	5,9 \pm 1,2* **	3,3 \pm 0,6*
	После лечения After therapy	0,6 \pm 0,2	465,2 \pm 111,1***	132,8 \pm 33,9	1,4 \pm 0,3***	3,9 \pm 0,9
Контрольная группа Control group (n = 16)		0,2 \pm 0,1	167,7 \pm 103,0	2,9 \pm 1,7	0,33 \pm 0,08	1,7 \pm 0,9

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

концентрации IL-6 при ишемическом типе окклюзии — на 4,5 \pm 1,3 пг/мл (p = 0,002).

Для подтверждения взаимосвязи исследуемых цитокинов в сыворотке крови и слезной жидкости был проведен корреляционный анализ, в результате которого определена прямая связь VEGF-A в слезе с IL-1 (r = +0,8) (p = 0,001), IL-6 (r = +1,0) (p = 0,001), ЕТ-1 (r = +1,0) (p = 0,001) в слезной жидкости, а также с концентрацией VEGF-A (r = +0,9) (p = 0,001) и ЕТ-1 (r = +0,9) (p = 0,001) в сыворотке крови.

Обсуждение

На основании данных зарубежных авторов о наличии прямой корреляционной связи содержания некоторых цитокинов в жидких средах глаза и в крови мы проводили определение их уровня в сыворотке крови и в слезной жидкости, которая также косвенно может отражать изменение уровня веществ во внутриглазных структурах [20, 32]. Патогенетически это обусловлено возникающей при окклюзии вен сетчатки несостоятельностью гематоретинального барьера, что может способствовать поступлению определенных концентраций провоспалительных и ангиогенных веществ в системный кровоток [31].

При анализе полученных в ходе исследования результатов было выявлено повышение содержания VEGF-A в сыворотке крови и слезной жидкости вне зависимости от типа окклюзии по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о значимой роли фактора роста в иммунопатогенезе окклюзии вен сетчатки. Аналогичные изменения в стекловидном теле и влаге передней камеры также были описаны в ранее проводимых исследованиях [10, 13, 19, 20, 28].

Кроме того, у пациентов в общей группе выявлено превышение содержания ЕТ-1 в слезной жидкости и в сыворотке крови по сравнению с контрольными значениями. Данный факт может быть связан с описанными в литературе основными эффектами ЕТ-1, который может оказывать не только выраженное вазоконстрикторное, но и провоспалительное действие, способствуя адгезии лейкоцитов к поверхности эндотелия, адгезии и агрегации тромбоцитов, повышению проницаемости сосудов, как при системных сосудистых заболеваниях, так и при окклюзии вен сетчатки [4, 6, 26]. Полученная нами повышенная концентрация ЕТ-1 может свидетельствовать о его значимой роли в патогенезе ретинальной венозной окклюзии.

Выявленный в результате исследования максимальный уровень VEGF-A и ET-1 как в сыворотке крови, так и в слезе у пациентов с ишемическим типом окклюзии может свидетельствовать о зависимости их содержания от выраженности ишемии. Некоторые авторы также отмечают, что уровень некоторых цитокинов, вазоактивных веществ и фактора роста напрямую зависит от типа ретинальной венозной окклюзии [5, 10, 19].

В ходе проводимого исследования было выявлено достоверное повышение содержания IL-1 в слезе у всех пациентов по сравнению с группой контроля. Как известно, IL-1 путем повышения продукции простагландинов, молекул адгезии, активации нейтрофилов стимулирует воспалительный процесс, пролиферацию клеток эндотелия и повышение проницаемости сосудистой стенки [4]. Учитывая данные эффекты, можно объяснить значимую роль IL-1 в патогенезе окклюзии вен сетчатки и полученную нами высокую концентрацию данного цитокина в слезной жидкости.

Уровень IL-6 в слезе был также выше значений в контрольной группе вне зависимости от типа окклюзии. Учитывая, что IL-6 — многофункциональный провоспалительный цитокин, повышение его концентрации при окклюзии вен сетчатки подтверждает его значение в иммунопатогенезе данного заболевания, что также было отмечено некоторыми авторами [10, 13].

Выявленный в результате исследования максимальный уровень IL-1 и IL-6 в слезе при ишемическом типе окклюзии может свидетельствовать о выраженной дисфункции эндотелия и степени гипоксии, что сопровождается мощным синтезом цитокинов [10, 11, 15]. В ряде исследований, посвященных иммунологическим особенностям окклюзии вен сетчатки, также было установлено повышение концентраций исследуемых цитокинов в стекловидном теле с прямой зависимостью от выраженности ишемии [5, 10, 19].

Также и концентрация TNF α в слезе у всех пациентов была достоверно выше контрольных значений. Как известно из литературы, TNF α способен усиливать провоспалительный эффект других цитокинов путем увеличения синтеза молекул адгезии, хемоаттрактантов, вызывая миграцию лейкоцитов к эндотелию [4]. В высоких концентрациях TNF α способствует повреждению эндотелия с развитием его дисфункции и повышению проницаемости сосудов. Данные эффекты объясняют полученное нами превышение содержания TNF α при окклюзии вен сетчатки.

На фоне проведения антиангиогенной терапии в виде интравитреальных инъекций ранибизумаба было зарегистрировано достоверное снижение VEGF-A в сыворотке крови и слезе в общей группе пациентов и при неишемическом типе окклюзии. Аналогичные изменения в жидких средах глаза были описаны в некоторых ис-

следованиях [2, 7, 12, 14, 16]. Кроме того, на фоне анти-VEGF терапии было зарегистрировано снижение концентрации ET-1 в сыворотке крови и слезе в общей группе пациентов, что также было отмечено некоторыми авторами [21].

Отсутствие динамики VEGF-A и некоторых цитокинов при ишемическом типе окклюзии на фоне специфической терапии может быть связано с наличием периферической ишемии, постоянно поддерживающей повышенную продукцию провоспалительных молекул и фактора роста, способствуя поддержанию воспалительного процесса [11, 15].

В связи с тем что повышенное содержание цитокинов соответствует количеству VEGF-A, выявленному при корреляционном анализе, можно предположить, что их продукция — взаимосвязанный процесс. Так, например, известно, что TNF α способен активировать макрофаги, находящиеся на поверхности внутренней пограничной мембраны сетчатки, приводя к увеличению экспрессии ими VEGF-A и других провоспалительных цитокинов [29]. Некоторые авторы также отмечают наличие корреляционной связи уровня некоторых цитокинов в жидких средах глаза и сыворотке крови у пациентов с различной патологией [5, 20, 30, 32]. Учитывая эти данные, возможно, снижение концентрации VEGF-A на фоне антиангиогенной терапии опосредованно может приводить к снижению содержания других цитокинов, что также было отмечено в некоторых исследованиях [7].

Выводы

Окклюзия вен сетчатки сопровождается повышением концентрации VEGF-A в сыворотке крови и слезе вне зависимости от типа окклюзии с положительной корреляционной зависимостью от уровня интерлейкинов и эндотелина-1.

В сыворотке крови пациентов с окклюзией вен сетчатки выявлено повышение содержания эндотелина-1, в слезной жидкости — всех исследуемых факторов.

Максимальная концентрация VEGF-A, эндотелина-1 и интерлейкинов была выявлена при ишемическом типе ретинальной венозной окклюзии.

На фоне антиангиогенной терапии у пациентов с неишемическим типом окклюзии отмечено достоверное снижение уровня VEGF-A, IL-6 и TNF α в сыворотке крови, в слезе — VEGF-A, IL-1. У пациентов с ишемическим типом окклюзии была зарегистрирована статистически значимая разница концентраций VEGF-A и IL-6 в слезе и сывороточных ET-1 и IL-1.

Список литературы / References

1. Будзинская М.В., Мазурина Н.К., Егоров А.Е., Куроедов А.В., Лоскутов И.А., Плюхова А.А., Разик С., Рябцева А.А., Симонова С.В. Алгоритм ведения пациентов с ретинальными венозными окклюзиями. Сообщение 2. Макулярный отек // Вестник офтальмологии, 2015. Т. 131, № 6. С. 57-66. [Budzinskaya M.V., Mazurina N.K., Egorov A.E., Kuroedov A.V., Loskutov I.A., Plyukhova A.A., Razik S., Ryabtseva A.A., Simonova S.V. Retinal vein occlusion management algorithm. Part 2. Macular edema. *Vestnik oftalmologii = Bulletin of Ophthalmology*, 2015, Vol. 131, no. 6, pp. 57-66. (In Russ.)]
2. Дроздова Е.А., Хохлова Д.Ю. Динамическая оценка морфологических и иммунологических параметров при макулярном отеке на фоне окклюзии вен сетчатки // Практическая медицина, 2015. Т. 10, № 3 (104). С. 25-29. [Drozdova E.A., Khokhlova D.Yu. Dynamic assessment of morphological and immunological parameters at macular edema due to retinal vein occlusion. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*, 2015, Vol. 10, no. 3 (104), pp. 25-29. (In Russ.)]
3. Казарян А.А., Бурладинова А.А., Лебенкова О.А. Морфологическая характеристика макулярной зоны сетчатки у больных с окклюзией ретинальных вен до и после лечения: предварительные результаты // Вестник офтальмологии, 2014. Т. 130, № 1. С. 12-17. [Kazarian A.A., Burladinova A.A., Lebenkova O.A. Morphological characteristics of the macula in patients with retinal vein occlusion before and after the treatment: preliminary results. *Vestnik oftalmologii = Bulletin of Ophthalmology*, 2014, Vol. 130, no. 1, pp. 12-17. (In Russ.)]
4. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 640 с. [Kovalchuk L.V., Gankovskaya L.V., Meshkova R.Ya. Clinical immunology and allergology with the basics of general immunology: a textbook]. Moscow: GEOTAR-Media, 2012. 640 p.
5. Хохлова Д.Ю., Дроздова Е.А. Значение основных маркеров эндотелиальной дисфункции в развитии макулярного отека при окклюзии вен сетчатки // Современные технологии в офтальмологии, 2016. № 4. С. 245-247. [Drozdova E.A., Khokhlova D.Yu. The importance of the main markers of endothelial dysfunction in the development of macular edema in the retinal vein occlusion. *Sovremennyye tekhnologii v oftalmologii = Modern Technologies in Ophthalmology*, 2016, no. 4, pp. 245-247. (In Russ.)]
6. Шеланкова А.В., Будзинская М.В., Плюхова А.А., Михайлова М.А., Нуриева Н.М. Анализ изменений уровня эндотелина-1 в сыворотке крови у пациентов с ретинальными венозными окклюзиями // Казанский медицинский журнал, 2017. Т. 98, № 3. С. 409-412. [Shelankova A.V., Budzinskaya M.V., Plyukhova A.A., Mikhaylova M.A., Nuriyeva N.M. Analysis of changes in serum levels of endothelin-1 in patients with retinal vein occlusion. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal*, 2017, Vol. 98, no. 3, pp. 409-412. (In Russ.)]
7. Шуко А.Г., Злобин И.В., Юрьева Т.Н., Останин А.А., Черных Е.Р. Дисбаланс внутриглазных цитокинов при окклюзии вен сетчатки и его взаимосвязь с эффективностью антиангиогенной терапии // Вестник офтальмологии, 2015. Т. 131, № 2. С. 50-58. [Shchuko A.G., Zlobin I.V., Yuryeva T.N., Ostanin A.A., Chernykh E.R. Imbalance of intraocular cytokines in retinal vein occlusion and its relationship with the effectiveness of antiangiogenic therapy. *Vestnik oftalmologii = Bulletin of Ophthalmology*, 2015, Vol. 131, no. 2, pp. 50-58. (In Russ.)]
8. Brown D.M., Campochiaro P.A., Singh R.P., Li Z., Gray S., Saroj N., Rundle A.C., Rubio R.G., Murahashi W.Y. CRUISE Investigators. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*, 2010, Vol. 117, no. 6, pp. 1124-1133.
9. Campochiaro P.A., Heier J.S., Feiner L., Gray S., Saroj N., Rundle A.C., Murahashi W.Y., Rubio R.G. BRAVO Investigators. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six month primary end point results of phase III study. *Ophthalmology*, 2010, Vol. 117, no. 6, pp. 1102-1112.
10. Dacheva I., Ceglowska K., Nobl M., Nowomiejska K., Kretz F.T., Reich M., Deuchler S., Tandogan T., Auffarth G.U., Koss M.J. Correlation from undiluted vitreous cytokines of untreated central retinal vein occlusion with spectral domain optical coherence tomography. *Klin. Monbl. Augenheilkd*, 2016, Vol. 233, no. 7, pp. 864-868.
11. Ehlken C., Grundel B., Michels D., Junker B., Stahl A., Schlunck G., Hansen L.L., Feltgen N., Martin G., Agostini H.T., Pielon A. Increased expression of angiogenic and inflammatory proteins in the vitreous of patients with ischemic central retinal vein occlusion. *PLoS ONE*, 2015, Vol. 10, no. 5, e0126859. doi:10.1371/journal.pone.0126859.
12. Fauser S., Viebahn U., Muether P.S. Intraocular and systemic inflammation-related cytokines during one year of ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.*, 2015, Vol. 93, no. 8, pp. 734-738.
13. Feng J., Zhao T., Zhang Y., Ma Y., Jiang Y. Differences in aqueous concentrations of cytokines in macular edema secondary to branch and central retinal vein occlusion. *PLoS ONE*, 2013, Vol. 8, no. 7, e68149. doi: 10.1371/journal.pone.0068149.
14. Forooghian F., Kertes P.J., Eng K.T., Albani D.A., Kirker A.W., Merkur A.B., Fallah N., Cao S., Cui J., Or C., Matsubara J.A. Alterations in intraocular cytokine levels following intravitreal ranibizumab. *Can. J. Ophthalmol.*, 2016, Vol. 51, no. 2, pp. 87-90.
15. Fujikawa M., Sawada O., Miyake T., Kakinoki M., Sawada T., Kawamura H., Ohji M. Correlation between vascular endothelial growth factor and nonperfused areas in macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Clin. Ophthalmol.*, 2013, Vol. 7, pp. 1497-1501.
16. Grierson R., Meyer-Rüsenberg B., Kunst F., Berna M.J., Richard G., Thill M. Endothelial progenitor cells and plasma vascular endothelial growth factor and stromal cell-derived factor-1 during ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.*, 2013, Vol. 29, no. 6, pp. 530-538.
17. Groneberg T., Tractnig J.S., Feucht N., Lohmann C.P., Maier M. Morphologic patterns on spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) as a prognostic indicator in treatment of macular edema due to retinal vein. *Klin. Monbl. Augenheilkd*, 2016, Vol. 233, no. 9, pp. 1056-1062.
18. Hayreh S.S. Retinal vein occlusion. *Indian J. Ophthalmol.*, 1994, Vol. 42, no. 3, pp. 109-132.

19. Jung S.H., Kim K.A., Sohn S.W., Yang S.J. Association of aqueous humor cytokines with the development of retinal ischemia and recurrent macular edema in retinal vein occlusion. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2014, Vol. 55, no. 4, pp. 2290-2296.
20. Kasza M., Balogh Z., Biro L., Ujhelyi B., Damjanovich J., Csutak A., Várdai J., Berta A., Nagy V. Vascular endothelial growth factor levels in tears of patients with retinal vein occlusion. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 2015, Vol. 253, no. 9, pp. 1581-1586.
21. Kida T., Flammer J., Oku H., Morishita S., Fukumoto M., Suzuki H., Konieczka K., Ikeda T. Suppressed endothelin-1 by anti-VEGF therapy is important for patients with BRVO-related macular edema to improve their vision. *EPMA J.*, 2016, Vol. 7, no. 1, p. 18.
22. Kim S.Y., Johnson M.A., McLeod D.S., Alexander T., Hansen B.C., Luty G.A. Neutrophils are associated with capillary closure in spontaneously diabetic monkey retinas. *Diabetes*, 2005, Vol. 54, no. 5, pp. 1534-1542.
23. Luna J.D., Chan C.C., Derevjani N.L., Mahlow J., Chiu C., Peng B., Tobe T., Campochiaro P.A., Vinos S.A. Blood-retinal barrier (BRB) breakdown in experimental autoimmune uveoretinitis: comparison with vascular endothelial growth factor, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-1beta-mediated breakdown. *J. Neurosci. Res.*, 1997, Vol. 49, no. 3, pp. 268-280.
24. Miller J.W., Le Couter J., Strauss E.C., Ferrara N. Vascular endothelial growth factor A in intraocular vascular disease. *Ophthalmology*, 2013, Vol. 120, no. 1, pp. 106-114.
25. Mo B., Zhou H.Y., Jiao X., Zhang F. Evaluation of hyperreflective foci as a prognostic factor of visual outcome in retinal vein occlusion. *Int. J. Ophthalmol.*, 2017, Vol. 10, no. 4, pp. 605-612.
26. Muraoka Y., Tsujikawa A., Murakami T., Ogino K., Kumagai K., Miyamoto K., Uji A., Yoshimura N. Morphologic and functional changes in retinal vessels associated with branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 2013, Vol. 120, no. 1, pp. 91-99.
27. Noma H., Mimura T., Yasuda K., Nakagawa H., Motohashi R., Kotake O., Shimura M. Intravitreal Ranibizumab and aqueous humor factors/cytokines in major and macular branch retinal vein occlusion. *Ophthalmologica*, 2016, Vol. 235, no. 4, pp. 203-207.
28. Noma H., Mimura T., Yasuda K., Shimura M. Role of soluble vascular endothelial growth factor receptor signaling and other factors or cytokines in central retinal vein occlusion with macular edema. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2015, Vol. 56, no. 2, pp. 1122-1128.
29. Pérez-Ruiz M., Ros J., Morales-Ruiz M., Navasa M., Colmenero J., Ruiz-del-Arbol L., Cejudo P., Clària J., Rivera F., Arroyo V., Rodés J., Jiménez W. Vascular endothelial growth factor production in peritoneal macrophages of cirrhotic patients: regulation by cytokines and bacterial lipopolysaccharide. *Hepatology*, 1999, Vol. 29, no. 4, pp. 1057-1063.
30. Pfister M., Rothweiler F., Michaelis M., Cinatl J.Jr., Schubert R., Koch F.H., Koss M.J. Correlation of inflammatory and proangiogenic cytokines from undiluted vitreous samples with spectral domain OCT scans, in untreated branch retinal vein occlusion. *Clinical Ophthalmology*, 2013, Vol. 7, pp. 1061-1067.
31. Scholl S., Augustin A., Loewenstein A., Rizzo S., Kupperman B. General pathophysiology of macular edema. *Eur. J. Ophthalmol.*, 2011, Vol. 21, pp. 10-19.
32. Topcu-Yilmaz P., Atakan N., Bozkurt B., Irkeç M., Aban D., Mesci L., Tezcan I. Determination of tear and serum inflammatory cytokines in patients with rosacea using multiplex bead technology. *Immunol. Inflamm.*, 2013, Vol. 21, no. 5, pp. 351-359.

Авторы:

Дроздова Е.А. — д.м.н., профессор кафедры глазных болезней ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Хохлова Д.Ю. — аспирант кафедры глазных болезней ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Мезентцева Е.А. — к.м.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Никущкина К.В. — к.м.н., ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Authors:

Drozdova E.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Ophthalmology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Khokhlova D.Yu., Postgraduate Student, Department of Ophthalmology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Mezentseva E.A., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Microbiology, Virology, Immunology, and Clinical Laboratory Diagnostics, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Nikushkina K.V., PhD (Medicine), Leading Research Associate, Research Institute of Immunology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Поступила 14.09.2017

Отправлена на доработку 25.09.2017

Принята к печати 06.10.2017

Received 14.09.2017

Revision received 25.09.2017

Accepted 06.10.2017