

УДК 617.7

Рівень фактора росту ендотелію судин у скловидному тілі хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію в залежності від загальноклінічного та офтальмологічного статусу

Віра С. Пономарчук, лікар-офтальмолог; Л. М. Величко, д-р мед. наук; М. М. Уманець, д-р мед. наук

ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
Одеса (Україна)

E-mail: v.zavodnaya@gmail.com

Ключові слова:

фактор росту ендотелію судин,
проліферативна діабетична
ретинопатія

Актуальність. Найчастіша причина зниження зору у пацієнтів з діабетичною ретинопатією (ДР) є прогресування патологічного процесу до проліферативної стадії, яка супроводжується вираженою фіброваскулярною проліферацією, формуванням тракційного відшарування сітківки та (або) крововиливом у скловидне тіло. Основне значення у патогенезі очних мікросудинних змін при цукровому діабеті (ЦД) відводиться судинному ендотеліальному фактору росту (ФРЕС).

Мета. Вивчити рівень ФРЕС у скловидному тілі пацієнтів з проліферативною ДРП без попередньої антиангіогенної терапії залежно від загальноклінічного стану хворого та особливостей офтальмологічного статусу.

Матеріал та методи. Під нашим наглядом знаходився 41 пацієнт (45 очей), віком від 19 до 81 року з проліферативною ДР та епіретинальною мембраною, ускладненою тракційним відшаруванням сітківки. Усім пацієнтам була проведена стандартна трьохпортова 25G вітректомія. Забір СТ (0,2 мл) виконувався під час вітректомії. Концентрацію ФРЕС-А визначали методом трьохфазного імуноферментного аналізу з використанням тест-системи.

Результати. Рівень ФРЕС у СТ вдалося дослідити на 44 очах. Підвищений рівень ФРЕС у скловидному тілі у хворих на ПДРП підтверджує його участь в патологічному внутрішньоочному ангіогенезі та складає в середньому $757,69 (777,2)SD$ пг/мл. Встановлено достовірне підвищення концентрації ФРЕС у скловидному тілі у хворих з фіброваскулярними мембранами за наявності вираженого проліферативного компонента, яке в середньому становило $997,0 \pm 151,8$ пг/мл, відносно хворих з фіброваскулярними мембранами з помірною активністю проліферативного процесу – $244,9 \pm 53,7$ пг/мл ($F = 10,3$; $p = 0,0025$).

Актуальність. Очні ускладнення цукрового діабету (ЦД) є основною причиною сліпоти та слабобачення серед населення до 50 років. Найчастіша причина зниження зору у пацієнтів з діабетичною ретинопатією є прогресування патологічного процесу до проліферативної стадії, яка супроводжується вираженою фіброваскулярною проліферацією, формуванням тракційного відшарування сітківки та (або) крововиливом у скловидне тіло [1, 2, 4, 5]. Основне значення у патогенезі очних мікросудинних змін при ЦД відводиться фактору росту ендотелію судин (ФРЕС). Термін «фактор росту ендотелію судин» був вперше використаний в 1982 році при вивченні специфічної мітогенної активності ендотелію сітківки телят [6]. Найбільше значення для регуляції проліферації і формування ендотеліальних клітин в процесі ангіогенезу у людини має ФРЕС-А, який є гомодімерним глікопротеїном, що складається з двох субодиниць з молекулярною масою по 23 кДа [7]. Синтез ФРЕС-А активується в умовах гіпоксії як за рахунок посилення транскрипції гена, так і шляхом збільшення в 3-8 разів періоду напіврозпаду мРНК цього ростового фактора [8, 9]. У нормі базова

експресія мРНК ФРЕС-А була виявлена практично у всіх тканинах ока, з максимальною активністю в циліарному тілі, кон'юнктиві, сітківці, пігментному епітелії, хоріоїдеї і кришталику [6]. У сітківці синтез цього цитокіну здійснюють перицити, ендотелій судин, мюллеровські та гангліозні клітини [10, 11].

Рецептори до ФРЕС-А були виявлені на ендотелії та перицитах ретинальних і хоріоїдальних судин, гліальних клітинах сітківки, пігментному епітелії, та на клітинах ендотелію рогівки [12]. На сьогоднішній день є велика кількість експериментальних даних, що підтверджують проангіогенні властивості ФРЕС-А та його вплив на проникність стінки судин сітківки.

У культурі клітин ендотелію ФРЕС-А стимулює їх міграцію і утворює структури, подібні судинам, так званий «ангіогенез in vitro» [3, 6]. Завдяки цим властивостям він грає значну роль в патогенезі ДР. Участь ФРЕС-А в ураженні сітківки при ЦД було продемонстровано на експериментальних моделях ДР у тварин [13, 14].

Деякими дослідниками було встановлено, що рівень ФРЕС у скловидному тілі, субретинальний рідини та сироватці крові може змінюватись в залежності від патологічних змін сітківки та скловидного тіла [15,16,17]. Як правило, максимального рівня в скловидному тілі він сягає при судинній патології очного дна, а саме при проліферативній діабетичній ретинопатії. Існує достатня кількість робіт, що присвячені вивченню ФРЕС при проліферативній діабетичній ретинопатії, однак отримані дані досить різняться, що до кореляції із загальноклінічним та офтальмологічним статусом хворих на ЦД. У зв'язку з цим метою нашого дослідження було вивчити залежність рівню загального ФРЕС у скловидному тілі пацієнтів з проліферативною ДРП без попередньої антиангіогенної терапії залежно від загальноклінічного стану хворого (тип, стаж цукрового діабету, ступінь артеріальної гіпертензії) та особливостей офтальмологічного статусу.

Матеріал та методи

У наше пілотне відкрите проспективне інтервенційне дослідження увійшов 41 пацієнт (45 очей), віком від 19 до 81 року з неоваскулярно-гліальною формою проліферативної діабетичної ретинопатії (ПДРП) за класифікацією Н.В.Пасечникової, В.О.Науменко [18]. Жінок в групі спостереження було 28 (32 ока), чоловіків – 13 (13 очей). ЦД I типу встановлений у 9 пацієнтів (11 очей) віком від 19 до 61 року, II типу – у 32 пацієнтів (34 ока) віком від 47 до 81 року. У всіх пацієнтів ЦД був в стадії субкомпенсації (глюкоза крові від 7,0 до 14 ммоль/л). Стаж ЦД у всіх пацієнтів був від 2 до 20 років.

Проліферативний процес характеризувався розвитком фіброваскулярних епіретинальних мембран (ЕРМ) у всіх хворих, без відшарування сітківки – 2 ока, з тракційним відшаруванням сітківки (ТВС), яке загрожувало макулі – 14 очей та із залученням макули – 22 ока, тракційно-регіматогенним відшаруванням сітківки (ТРВС) – 7 очей. На 37 очах відмічався розвиток вітреального крововиливу (ретрогіалоїдний крововилив спостерігався на 3 очах, частковий гемофтальм – на 34 очах).

Для визначення залежності рівня ФРЕС у скловидному тілі хворих на ПДРП від ступеню артеріальної гіпертензії (АГ) пацієнтів було розподілено на три групи в залежності від рівню артеріального тиску (АТ) за класифікацією ВООЗ (2007 р). У першу групу увійшло 11 пацієнтів (11 очей) з рівнем АТ від 140 до 160 мм рт. ст., у другу групу – 23 пацієнта (27 очей) з рівнем АТ від 160 до 180 мм рт. ст., у третю групу – 6 хворих (6 очей) з рівнем АТ більше 180 мм рт. ст.

Гострота зору до оперативного втручання становила від світловідчуття з правильною світлопроекцією до 0,2. У 70,5% випадків гострота зору перед операцією становила менше 0,1. Внутрішньоочний тиск знаходився у межах норми та коливався від 17,0 мм рт. ст. до 23,0 мм рт. ст. На 15 очах спостерігалась початкова

ускладнена катаракта, 30 очей були артефакічними, на 34 очах попередньо проводилась панретинальна лазеркоагуляція.

Усім пацієнтам були виконані загальноприйняті офтальмологічні дослідження, що включали візометрію, рефрактометрію, тонометрію, статичну комп'ютерну периметрію, біомікроскопію, гоніоскопію, офтальмоскопію. Критерієм виключення із дослідження були вітректомія в анамнезі, введення інгібіторів ФРЕС в анамнезі, наявність увеїту або внутрішньоочного запалення, наявність рубцевої райдужки або підвищення внутрішньоочного тиску, тотальний гемофтальм, наявність оклюзії центральної вени сітківки або її гілок, оклюзії центральної артерії сітківки.

Всім пацієнтам була виконана стандартна трьохпортова 25G вітректомія на хірургічному комбайні Constellation фірми Alcon під контролем операційного мікроскопу OMS 800 OFFISS фірми Alcon. Перед вітректомією всі пацієнти підписували інформовану згоду на проведення хірургічного втручання та їм було роз'яснено можливі наслідки та ускладнення. Імунологічні дослідження були проведені на 45 зразках скловидного тіла. Забір скловидного тіла (0,2 мл) виконувався при закритій ірригації із передніх відділів скловидного тіла в стерильну одноразову пробірку під'єднану до зонду вітреотома. Отримані зразки зберігались при температурі -20о С перед проведенням імунологічних досліджень.

Концентрацію загального ФРЕС визначали методом трьохфазного імуоферментного аналізу з використанням тест-системи та відповідної інструкції по використанню набору реагентів для кількісного визначення ФРЕС в біологічних рідинах людини (виробник – АО «Вектор-Бест», м. Новосибірськ; Міжнародний сертифікат ISO 13485).

Оцінку результатів здійснювали фотометрично на мікропланшетному імуоферментному аналізаторі «Stat Fax 2100» (виробник – «Awareness Technology INC», США) при довжині хвилі 450 нм.

Статистичний аналіз проведено з використанням пакета «Statistica 9». Для статистичного аналізу отриманих результатів використовували критерій Ст'юдента для незалежних вибірок, а також однофакторний дисперсійний аналіз для аналізу відмінностей у трьох групах. Відмінності показників вважали значимими при рівні значущості відмінностей – $p < 0,05$. Окрім того вірогідність відмінностей в групах порівняння оцінювали за критерієм Манна-Уїтні в двох групах та Крускала-Уолліса в 3 групах.

Проведення дослідження було попередньо схвалено локальним комітетом з біоетики ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П.Філатова НАМНУ» (протокол № 1, від 15.10.2018 р.). Дослідження проведено згідно Хельсінгського договору про права людини. Всі пацієнти добровільно підписували індивідуальну письмову згоду на проведення дослідження.

Результати

Рівень ФРЕС у скловидному тілі в цілому по групі досліджуваних хворих на неоваскулярно-гліальну форму ПДРП вдалося дослідити на 44 очах і його значення знаходились у межах від 15,6 пг/мл до 2659 пг/мл (в середньому – $757,69 \pm 117$ пг/мл). В одному випадку дослідження зразка скловидного тіла було неможливим у зв'язку з явищами гемолізу.

Визначення рівня ФРЕС у скловидному тілі в залежності від типу ЦД хворих показало, що у хворих першої групи (ЦД I типу) рівень ФРЕС в середньому склав $664,7 \pm 238,4$ пг/мл, а в другій групі (ЦД II типу) – $788,7 \pm 137,6$ пг/мл.

В залежності від стажу ЦД пацієнтів з ПДРП було розподілено на дві групи. Першу групу склали 9 пацієнтів (9 очей) із стажем захворювання до 10 років. При цьому рівень ФРЕС у скловидному тілі в даній групі в середньому склав $569,4 \pm 277,1$ пг/мл. У другу групу увійшло 32 пацієнта (36 очей) з ПДРП із стажем захворювання на ЦД більше 10 років. Рівень ФРЕС у скловидному тілі пацієнтів другої групи в середньому склав $799,5 \pm 130,6$ пг/мл.

За непараметричним критерієм Манна-Уїтні вірогідної різниці рівня ФРЕС у хворих як із I та II типом ЦД, так і різним стажем захворювання не виявлено ($p=0,62$ і $p=0,39$, відповідно) (рис. 1).

Таким чином, встановлено, що тип та стаж ЦД не впливають на рівень ФРЕС у скловидному тілі хворих на ПДРП.

Рівень концентрації ФРЕС у хворих на ПДРП в залежності від ступеню артеріальної гіпертензії представлений в таблиці 1, з даних якої видно, що рівень ФРЕС не залежить від ступеню АГ ($F=0,98$; $p=0,39$).

Деякими дослідженнями було встановлено певний ризик розвитку вторинної неоваскулярної глаукоми у хворих на ПДРП після проведення факоемульсифікації катаракти (ФЕК) [22, 23]. Тому було вирішено визначити рівень ФРЕС у скловидному тілі хворих на ПДРП в залежності від стану кришталика (табл. 2).

Таблиця 1. Рівень концентрації фактора росту ендотелію судин (ФРЕС) у скловидному тілі хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію в залежності від ступеню артеріальної гіпертензії (АГ)

Групи хворих за ступенем АГ	Концентрація ФРЕС (пг/мл) (M $\pm$ m)	F	p
1 (n=11)	592,3 $\pm$ 181,2	0,98	0,39
2 (n=23)	737,8 $\pm$ 152,1		
3 (n=6)	1150,4 $\pm$ 403,2		

Примітка: M – середнє значення рівня ФРЕС у скловидному тілі, m – помилка середнього значення, n – кількість хворих у групі, p – рівень значущості відмінностей, F – коефіцієнт Манна-Уїтні.

Таблиця 2. Рівень концентрації фактора росту ендотелію судин (ФРЕС) у скловидному тілі хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію в залежності від стану кришталика

Стан кришталика	Концентрація ФРЕС (пг/мл) (M $\pm$ m)	F	p
Факія, n = 15	550,9 $\pm$ 125,8	0,98	0,39
Артифакія, n = 29	864,7 $\pm$ 163,8		

Примітка: M – середнє значення рівня ФРЕС у скловидному тілі, m – помилка середнього значення, n – кількість очей у групі, p – рівень значущості відмінностей, F – коефіцієнт Манна-Уїтні.

Як видно з даних таблиці 2, значущої різниці між групами хворих з різним станом кришталика також не виявлено ($F=0,98$; $p=0,39$).

Ми вивчили також вплив на рівень концентрації ФРЕС у хворих на ПДРП проведення попередньої панретинальної лазерної коагуляції, яка була виконана на 34 очах (табл. 3).

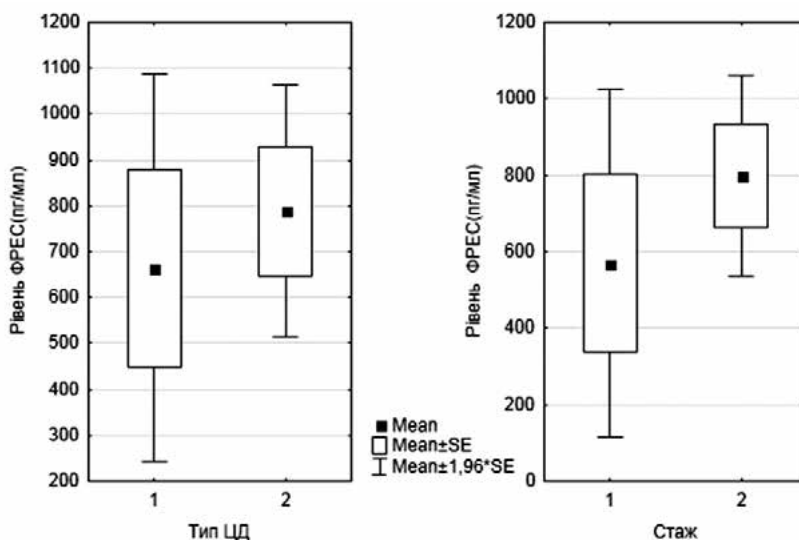


Рис. 1. Середнє значення та розбіг даних рівня фактора росту ендотелію судин (ФРЕС) у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію залежно від типу (1 – I тип ЦД, 2 – II тип ЦД) та стажу (1 – до 10 років, 2 – більше 10 років) цукрового діабету (ЦД).

Таблиця 3. Рівень концентрації фактора росту ендотелію судин (ФРЕС) у скловидному тілі хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію в залежності від виконання панретинальної лазерної коагуляції (ПРЛК)

ПРЛК	Концентрація ФРЕС (пг/мл) M±m	F	p
Не виконувалась (n = 10)	937,3±296,8	0,98	0,41
Виконувалась (n = 34)	704,3±125,3		

Примітка: M – середнє значення рівня ФРЕС у скловидному тілі, m – помилка середнього значення, n – кількість очей у групі, p – рівень значущості відмінностей, F – коефіцієнт Манна-Уїтні.

Проведення ПРЛК у хворих на ПДРП вірогідно на рівень ФРЕС у скловидному тілі, не впливає (F=0,98; p=0,41). Однак, можливо відзначити більш високі середні значення рівня ФРЕС у хворих, яким ПРЛК раніше не проводилося.

При офтальмоскопії фіброваскулярні мембрани відрізнялися ступенем активності проліферативного процесу, а саме на 30 очах в структурі мембрани виявлялись новоутворені судини різного калібру, переважно дрібні з активною неоваскуляризацією по її краю. Такий тип ми віднесли до фіброваскулярних мембран з вираженим проліферативним компонентом (рис. 2). На 14 очах епіретинальна мембрана була представлена фіброзною тканиною з наявністю меншої кількості новоутворених судин, активна неоваскуляризація по краю ЕРМ була відсутня – помірний проліферативний компонент (рис. 3).

На рисунку 4 представлені дані рівня ФРЕС у скловидному тілі хворих на ПДРП в залежності від ступеню активності проліферативного компоненту фіброваскулярних мембран, на якому видно, що між середньою

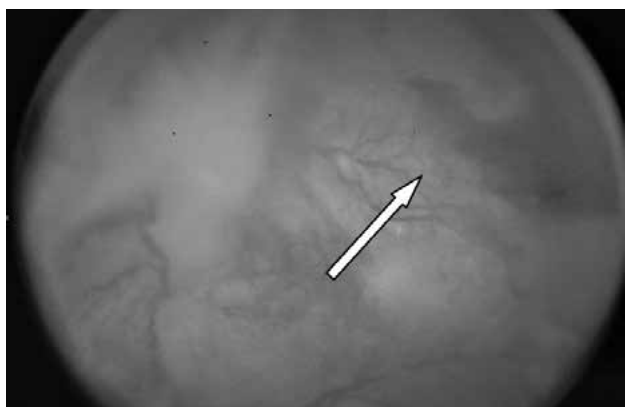


Рис. 2. Фото очного дна пацієнта А. з неоваскулярно-гліальною формою проліферативної діабетичної ретинопатії. Епіретинальна фіброваскулярна мембрана (ЕРМ) з вираженим проліферативним компонентом. Стрілкою на фото указані новоутворені судини по краю ЕРМ – активна неоваскуляризація.

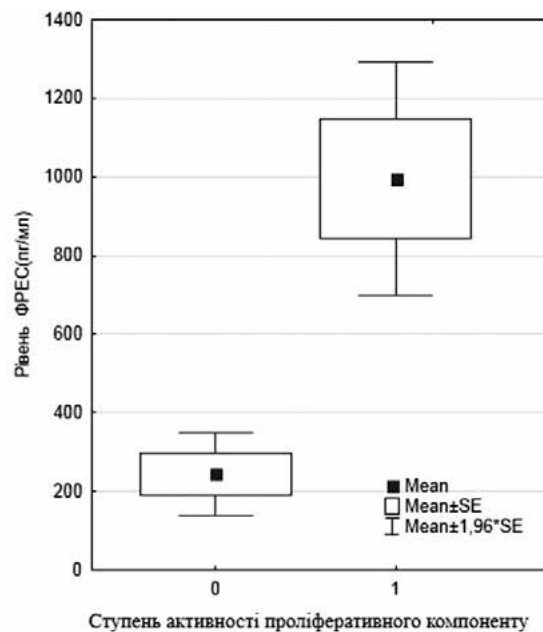


Рис. 4. Середні значення та розбіг даних рівня фактора росту ендотелію судин (ФРЕС) у скловидному тілі в залежності від ступеню активності проліферативного компоненту епіретинальної мембрани – ЕРМ (0 – помірний проліферативний компонент ЕРМ, 1 – виражений проліферативний компонент ЕРМ).

концентрацією ФРЕС у скловидному тілі хворих на ПДРП з вираженим проліферативним компонентом фіброваскулярної мембрани (997,0±151,8 пг/мл) і з помірним проліферативним компонентом (244,9±53,7 пг/мл) існує вірогідна різниця (p=0,002). Непараметричний тест Манна-Уїтні підтверджує наявність статистично значущої відмінності концентрації рівня ФРЕС за цим фактором (p=0,007) (F=10,3; p=0,0025).

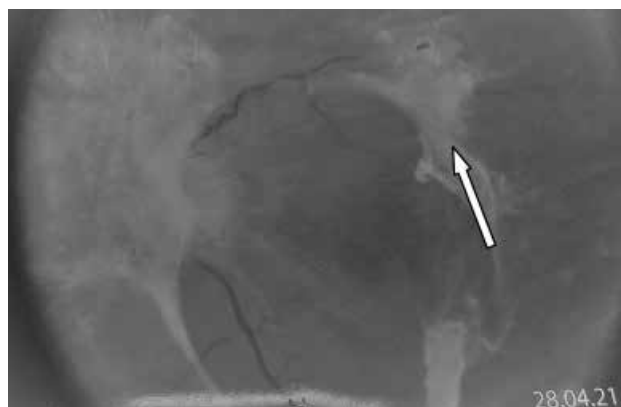


Рис. 3. Фото очного дна пацієнта К. з неоваскулярно-гліальною формою проліферативної діабетичної ретинопатії. Епіретинальна фіброваскулярна мембрана (ЕРМ) з помірним проліферативним компонентом. Стрілкою на фото указана фіброзна тканина з поодинокими новоутвореними судинами. Активна неоваскуляризація по краю ЕРМ відсутня.

Обговорення

За даними літератури вміст ФРЕС у скловидному тілі (СТ), в субретинальній рідині (СР) та сироватці крові (СК) має чітку кореляцію із ступенем тяжкості ДРП. Відомо, що рівень ФРЕС у скловидному тілі може суттєво підвищуватися за наявності активного внутрішньоочного неоваскуляренезу [19].

Косак Н. в своєму дослідженні встановив, що рівень прозапальних цитокінів, включаючи ФРЕС в скловидному тілі, був достовірно вищим у пацієнтів з патологією очного дна на фоні цукрового діабету ніж у хворих без нього [20].

В наше дослідження були включені 41 пацієнтів (45 ока) з проліферативною діабетичною ретинопатією неоваскулярно-гліальною формою. Рівень ФРЕС скловидному тілі вдалося дослідити на 44 очах і він склав від 15,6 пг/мл до 2659 пг/мл (в середньому $757,69 \pm 117$ пг/мл). Пацієнти із рубезом райдужки та із тотальним гемофтальмом були виключені із дослідження, так як відомо, що рівень ФРЕС у скловидному тілі у даній категорії хворих може бути суттєво підвищеним [21,26].

Нами встановлено, що на рівень ФРЕС у скловидному тілі хворих на ПДРП тип та стаж цукрового діабету, ступінь АГ, стан кришталика та проведення попередньої ПРЛК вірогідно не впливають. Отримані нами дані збігаються із даними літератури [15] відносно впливу типу та стажу ЦД на рівень ФРЕС і відрізняються відносно стану кришталика та проведення ПРЛК. Так, існують дані щодо підвищення ризику розвитку вторинної неоваскулярної глаукоми у пацієнтів із ПДРП після ФЕК з імплантацією ІОЛ [22,23], але ми цього у наших хворих не відмічали. Також, за даними деяких авторів, відмічається більш вищий рівень ФРЕС у плазмі крові хворих на ПДРП, яким не проводилась ПРЛК [24,25]. Ми відмітили вищий рівень ФРЕС у скловидному тілі хворих на ПДРП, яким не проводилась ПРЛК, але отримані дані не вірогідні.

За даними Нероєва В.В. із співавторами максимальний рівень ФРЕС-А у скловидному тілі, субретинальній рідині та сироватці крові виявлявся на очах, прооперованих з приводу ускладненої ПДРП без попередньої антиангіогенної терапії, та склав в середньому 1151,6 пг/мл у скловидному тілі, 3490 пг/мл – у субретинальній рідині, 226,4 пг/мл – у сироватці крові. Тоді як за стабільної течії ПДРП цей показник знаходився на рівні 140,5 $\pm$ 64,2 пг/мл у сироватці крові, 775,4 $\pm$ 560 пг/мл – у субретинальній рідині, та 205,6 $\pm$ 175,0 пг/мл – у скловидному тілі, відповідно. Також було визначено, що рівень ФРЕС-А у сльозній рідині хворих на важку проліферативну діабетичну ретинопатію був вищий при фіброваскулярній епіретинальній мембрані ніж при фіброгліальній. Вміст ФРЕС-А у сльозній рідині 3490 пг/мл та вище достовірно асоціювався з наявністю в оці активної неоваскуляризації, що може бути використано в якості прогностичного критерію при непрозорих оптичних середовищах [15, 27].

Habibah S. із співавторами дослідили концентрацію ФРЕС у зразках склоподібного тіла та сироватці крові, проаналізували співвідношення та порівняли між підгрупами з ПДРП. Це дослідження включало 17 очей пацієнтів з ПДРП, визначених як групу ПДРП, яка була розділена на три підгрупи (крововилив у склоподібне тіло, фіброз скловидного тіла та тракційне відшарування сітківки) та п'ять контрольних очей. Концентрацію ФРЕС-А розраховували за допомогою імуноферментного аналізу. Концентрація ФРЕС-А у зразках склоподібного тіла була значно вищою в групі ПДРП та в середньому склали 630,72 пг/мл, порівняно з такими у контрольній групі (з патологією вітреомакулярного інтерфейсу без діабету) де рівень ФРЕС-А склав в середньому 153,58 пг/мл. Концентрації ФРЕС-А у зразках склоподібного тіла були найвищими у групі з вітральним крововиливом та найнижчим у групі з фіброзом скловидного тіла. Висока концентрація ФРЕС-А у зразках СТ у хворих ПДРП вказують на його локальну активність при даній патології [17].

Спільною ознакою для всіх досліджуваних нами хворих був факт наявності фіброваскулярної мембрани (ФМ). Залежно від ступеня її активності ми виділили два типи а) фіброваскулярна мембрана з вираженим проліферативним компонентом, яка характеризувалась наявністю новоутворених судин різного калібру, переважно дрібних з активною неоваскуляризацією по її краю та б) фіброваскулярні мембрани з помірним проліферативним компонентом, які були представлені фіброзною тканиною з наявністю меншої кількості новоутворених судин, активна неоваскуляризація по краю ЕРМ була відсутня. При цьому рівень ФРЕС у хворих з першим типом ФМ в середньому складав 997,0 $\pm$ 151,8 пг/мл, а у хворих з другим типом ФМ – 244,9 $\pm$ 53,7 пг/мл ($F = 10,3$; $p = 0,0025$).

Таким чином нами встановлено, що загальний рівень ФРЕС у скловидному тілі хворих на неоваскулярно-гліальну форму ПДРП складає в середньому 757,69 $\pm$ 117 пг/мл, а найбільш значуще підвищення його концентрації відмічається у хворих з фіброваскулярними мембранами за наявності вираженого проліферативного компоненту, практично в 4 рази більше, ніж у хворих з фіброваскулярними мембранами з помірним проліферативним компонентом ($p = 0,002$).

Література

1. **Cheung N.** Diabetic retinopathy / Cheung N., Mitchell P., Wong T.Y. // *Lancet*. – 2010. – P. 124–36.
2. **Ferrara N.** Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress / Ferrara N. // *Endocr Rev*. – 2004. – Vol.25. – P.581–611.
3. **Takahashi H.** The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions / Takahashi H., Shibuya M. // *Clin Sci (Lond)*. – 2005. – Vol.3, (109). – P. 227–41.
4. **Wells J.A.** Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for diabetic macular edema / Wells J.A., Glassman A.R., Ayala

- A.R., et al. // N Engl J Med. – 2015. – Vol.372 (13). – P.1193–203.
5. **Agarwal D.** Vitreomacular Interface in Diabetic Retinopathy / Agarwal D., Gelman R., Prospero Ponce C.[et al.] // Br J Ophthalmol. – 2015. – 392983.
 6. **Schlingemann R.O.** Role of vascular permeability factor / vascular endothelial growth factor in eye disease / Schlingemann R.O., van Hinsbergh V.W. // Br Ophthalmol. – 1997. – Vol. 81(6). – P.501-512.
 7. **Senger D.R.** Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid / Senger D.R., Galli S.J., Dvorak A.M. [et.al.] // Science. – 1983. – Vol. 219(4587). – P.983-985.
 8. **Bhisitkul R.B.** Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatments / Bhisitkul R.B. // Br J Ophthalmol. – 2006. – Vol. 90(12). – P. 1542-1547.
 9. **Levy N.S.** Hypoxic stabilization of vascular endothelial growth factor mRNA by the RNA-binding protein HuR. / Levy N.S., Chung S., Furneaux H. [et.al.] // J Biol Chem. – 1998. – Vol. 273(11). – P. 6417-6423.
 10. **Adamis A.P.** Synthesis and secretion of vascular permeability factor / vascular endothelial growth factor by human retinal pigment epithelial cells / Adamis A.P., Shima D.T., Yeo K.T. [et.al.] // Biochem Biophys Res Commun. – 1993. – Vol. 193(2). – P. 631-638.
 11. **Aiello L.P.** Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells / Aiello L.P., Northrup J.M., Keyt B.A. [et.al.] // Arch. Ophthalmol. – 1995. – Vol. 113(12). – P. 1538-1544.
 12. **Ferrara N.** The biology of VEGF and its receptors / Ferrara N., Gerber H.P., LeCouter J. N. // Nat Med. – 2003. – Vol. 9(6). – P. 669-676.
 13. **Gilbert R.E.** Vascular endothelial growth factor and its receptors in control and diabetic rat eyes / Gilbert R.E., Vranes D., Berka J.L. [et.al.] // Lab Invest. – 1998. – Vol. 78 (8). – P. 1017-1027.
 14. **Murata T.** The relation between expression of vascular endothelial growth factor and breakdown of the blood-retinal barrier in diabetic rat retinas / Murata T., Nakagawa K., Khalil A. [et.al.] // Lab. Invest. – 1996. – Vol. 74(4). – P.819-825.
 15. **Нероев В.В.** Локальная и системная продукция VEGF-A при осложненной пролиферативной диабетической ретинопатии / Нероев В.В., Зайцева О.В., Балацкая Н.В. // Медицинская иммунология. – 2016. – Т. 18(4). – С. 357-364.
 16. **Hui-Jin Chen** Change of Vascular Endothelial Growth Factor Levels following Vitrectomy in Eyes with Proliferative Diabetic Retinopathy / Hui-Jin Chen, Zhi-Zhong Ma, Ying Li [et.al.] // J Ophthalmol. – 2019. – 2019: 6764932.
 17. **Habibah Setyawati Muhiddin** Vitreous and Serum Concentrations of Vascular Endothelial Growth Factor and Platelet-Derived Growth Factor in Proliferative Diabetic Retinopathy / Habibah Setyawati Muhiddin, Muhammad Irfan Kamaruddin, Andi Muhammad Ichsan [et.al.] // Clin Ophthalmol. – 2020. – Vol. 9(14). – P. 1547-1552.
 18. **Пасечникова Н.В.** / Лазерное лечение при патологии глазного дна. – Киев: Наукова думка, 2007. – 207 с.
 19. **Tojo N.** Interactions between vitreous-derived cells and vascular endothelial cells in vitreoretinal diseases / N. Tojo, Y. Kashiwagi, K. Nishitsuka et al. // Acta Ophthalmologica. – 2010. – Vol (88). – P. 564–570.
 20. **Kocak N.** Comparison of vitreous and plasma levels of vascular endothelial growth factor, interleukin-6 and hepatocyte growth factor in diabetic and non-diabetic retinal detachment cases / Kocak N., Alacacioglu I., Kaynak S.[et.al.] // Ann Ophthalmol (Skokie). – 2010. – Vol.42 Spec No(): 10-4.
 21. **Kabesha T.B.** Anti-VEGF therapy in the treatment of anterior segment neovascularization secondary to central retinal vein occlusion / Kabesha T.B., Glacet-Bernard A., Rostaqui O. [et.al.] // J Fr Ophtalmol. – 2015. – Vol. 38(5). – P.414-20.
 22. **Sakamoto M.** Risk factors for neovascular glaucoma after vitrectomy in eyes with proliferative diabetic retinopathy / Sakamoto M., Hashimoto R., Yoshida I.[et.al.] // Clin Ophthalmol. – 2018. – Vol. 14(12). – 2323-2329.
 23. **Kadonosono K.** Iris neovascularization after vitrectomy combined with phacoemulsification and intraocular lens implantation for proliferative diabetic retinopathy / Kadonosono K., Matsumoto S, Uchio E. [et.al.] // Ophthalmic Surg Lasers. – 2001. – Vol.32(1). – P.19-24.
 24. **Lip P.L.** Plasma VEGF and soluble VEGF receptor FLT-1 in proliferative retinopathy: relationship to endothelial dysfunction and laser treatment./ Lip P.L., Belgore F., Blann A.D. [et. al.] // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2000. – Vol 41(8). – P. 2115-9.
 25. **Mohamed T.A.** Effect of pan-retinal laser photocoagulation on plasma VEGF, endothelin-1 and nitric oxide in PDR / Mohamed T.A., Mohamed Sel-D // Int J Ophthalmol. – 2010. – Vol 3(1). – P. 19-22.
 26. **Adamis A.P.** Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy / Adamis A.P., Miller J.W., Bernal M.T. [et.al.] // Am J Ophthalmol. – 1994. – Vol. 15; 118(4). – P. 445-50.
 27. **Нероев В.В.** Особенности локальной и системной продукции эндотелина при осложненной пролиферативной диабетической ретинопатии / Нероев В.В., Слепова О.С., Зайцева О.В. // Российский офтальмол. журнал. –2015. – Т. 8(3). – С. 31-37.

Автори засвідчують про відсутність конфлікту інтересів, які б могли вплинути на їх думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних та обговорених в даному рукопису.

Поступила 24.06.2021

Уровень фактора роста эндотелия сосудов в стекловидном теле в зависимости от исходного общеклинического и офтальмологического статуса больных пролиферативной диабетической ретинопатией

Пономарчук Вера С., Величко Л.Н., Уманец Н.Н.

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины»; Одесса (Украина)

Актуальность. Наиболее частой причиной снижения зрения у пациентов с диабетической ретинопатией (ДР) является прогрессирование патологического процесса до пролиферативной стадии, которая сопровождается выраженной фиброваскулярной пролиферацией, формированием тракционной отслойки сетчатки и (или) кровоизлиянием в стекловидное тело (СТ). Основное значение в патогенезе глазных микрососудистых изменений при сахарном диабете (СД) принадлежит фактору роста эндотелия сосудов (ФРЭС).

Цель. Изучить уровень ФРЭС у пациентов с пролиферативной ДРП без предварительной антиангиогенной терапии в зависимости от общеклинического состояния больного и особенностей офтальмологического статуса.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находился 41 пациент (45 глаз) в возрасте от 19 до 81

года с пролиферативной ДР и эпиретинальной мембраной, осложненной тракционной отслойки сетчатки. Всем пациентам была проведена стандартная 25G витрэктомия. Забор СТ выполнялся во время витрэктомии. Концентрацию ФРЭС определяли методом трехфазного иммуноферментного анализа.

Результаты. Уровень ФРЭС в СТ удалось исследовать на 44 глазах. Повышенный уровень ФРЭС в СТ у больных пролиферативной ДРП подтверждает его участие в патологическом внутриглазном ангиогенезе и составляет в среднем $757,69 (777,2) SD \text{ пг / мл}$. Установлено достоверное повышение концентрации ФРЭС в СТ у больных с фиброваскулярными мембранами при наличии выраженного пролиферативного компонента, которое в среднем составило $997,0 \pm 151,8 \text{ пг / мл}$, в сравнении с больными с фиброваскулярными мембранами с умеренной активностью пролиферативного процесса – $244,9 \pm 53,7 \text{ пг / мл}$ ($F = 10,3$; $p = 0,0025$).

Ключевые слова: фактор роста эндотелия сосудов, пролиферативная диабетическая ретинопатия