

УДК 617.741-004.21+616.379-008.64+616.12-008.331.1

## ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ АНГИОГЕННЫХ ФАКТОРОВ ПОСЛЕ ФАКОЭМУЛЬСИФИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Н.С. Ходжаев, К.Е. Кунтышева,

ФГБУ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова», г. Москва

*Кунтышева Ксения Евгеньевна – email: ksenia-ek@yandex.ru*

В последние годы в клинической практике большое значение придается фактору коморбидности офтальмопатологии. Данный тезис сохраняет свою значимость при сочетании диабетической ретинопатии с гипертонической болезнью. Проведенная оценка влияния гипотензивных препаратов на баланс изучаемых цитокинов и характер ангиогенных изменений после фактоэмульсификации в группе коморбидных пациентов позволила установить благоприятное воздействие ингибиторов АПФ на стабильность ангиогенного потенциала. Можно предположить, что в основе описанной картины лежат фармакологические свойства ингибиторов АПФ, положительно влияющие на стабилизацию и снижение эндотелиальной дисфункции. Также на основании клинико-лабораторных исследований была отмечена патофизиологическая связь между уровнем VEGF и PEDF в прогрессировании диабетической ретинопатии после фактоэмульсификации.

**Ключевые слова:** диабетическая ретинопатия, ангиогенез, неоваскуляризация, сосудисто-эндотелиальный фактор роста, фактор пигментного эпителия, гипертоническая болезнь.

In recent years in clinical practice attaches great importance to factor ophthalmopathy comorbidity. This thesis maintains its significance in diabetic retinopathy combined with hypertension. Assessment of the impact of antihypertensive drugs on the balance of cytokines and angiogenic changes after phacoemulsification in patients of comorbid group allowed to establish a beneficial effect of ACE inhibitors on the stability of the angiogenic potential. It can be assumed that the basis of the described picture pharmaceuticals are properties of ACE inhibitors, positively affecting the stabilization and reduction of endothelial dysfunction. Also on the basis of clinical and laboratory research was awarded the pathophysiological link between the level of VEGF and PEDF in the progression of diabetic retinopathy after phacoemulsification.

**Key words:** diabetic retinopathy, angiogenesis, neovascularization, vascular endothelial growth factor, pigment epithelium-derived factor, hypertension.

В последние годы в клинической практике большое значение придается фактору комплексации и коморбидности офтальмопатологии, когда сочетание заболеваний взаимосвязано усугубляет течение общих патологических изменений. Актуальность проблемы возрастает, когда офтальмопатология развивается на фоне соматических заболеваний, характеризующихся системным морфо-функциональным повреждением органов и тканей организма. Безусловно, любая хирургическая инвазия на таком фоне сопряжена с риском прогрессирования исходных нарушений. Данный тезис сохраняет свою значимость при проведении фактоэмульсификации больным с диабетической ретинопатией (ДР) на фоне гипертонической болезни (ГБ). Практический интерес к проблеме обусловлен тем, что СД 2-го типа, являющийся основной причиной развития ДР, в 80% случаев сопровождается наличием ГБ, что в 4 раза снижает эффективность лечения ДР [1].

Известно, что ведущая роль в прогрессировании ретинопатии отводится патологическим изменениям, регулирующим баланс про- и антиангиогенных факторов сосудистой системы, морфологической манифестацией которых являются процессы неоваскуляризации [2]. Основными ангио-

генными факторами являются сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF) и фактор пигментного эпителия (PEDF). Их соотношение в динамике может рассматриваться как прогностический критерий риска развития неоваскуляризации.

Оценка степени вовлеченности проангиогенных факторов в динамику течения ДР после ФЭК, влияния коморбидной роли ГБ на выраженность ответной реакции, обоснование оптимальных лечебных мероприятий, направленных на стабилизацию ДР и полновесную хирургическую реабилитацию больных с катарактой на фоне СД, остаются на сегодняшний момент малоизученными вопросами.

**Цель исследования:** оценить изменение баланса сосудисто-эндотелиального фактора роста и фактора пигментного эпителия после фактоэмульсификации у больных сахарным диабетом и гипертонической болезнью.

Для объективной оценки динамических изменений ангиогенных факторов был разработан индекс риска прогрессирования (ИРП) после ФЭ. ИРП рассчитывают по отношению послеоперационного значения на 5-е сутки каждого фактора к его дооперационным показателям (VEGFpostoper/preoper; PEDFpostoper/preoper) и в случае,

если разница VEGF больше 1, 2, а PEDF – меньше 0,9, то прогнозируют прогрессирование ДР (патент на изобретение № 2478961, 2013 г.).

#### Материалы и методы

Клинико-функциональные: визометрия («Торсон» АСР-6), тонометрия (Mentor 30 Classic), рефрактометрия («Торсон» KR-8800), периметрия (двухдуговой периметр с электронной системой ЕЦ МНТК МГ), биомикроскопия и прямая офтальмоскопия (щелевая лампа Opton SL 30M Zeiss и непрямой бинокулярный офтальмоскоп Heine omega 500 и прямой электрический офтальмоскоп «Carl Zeiss»), иммуноферментный анализ, оптическая когерентная томография (оптический когерентный томограф «Carl Zeiss Meditec Inc.»), флюоресцентная ангиография (проводилась по стандартной методике с использованием фундус-камеры FF-450 фирмы «Carl Zeiss Meditec Inc.»). Клинико-лабораторные показатели гомеостаза: эндотелиальные факторы, гликированный гемоглобин до/после ФЭ. Динамический офтальмологический контроль течения ДР и клинический контроль течения ГБ.

**Клинический случай 1.** Пациент С., 1945 г. р., страдает инсулиннезависимым СД 2-го типа в течение 15 лет, стадия компенсации, ГБ 2b около 10 лет. В связи с СД принимает манинил 3,5 мг в сутки. В связи с ГБ принимает  $\alpha$ 1-адреноблокатор. Обратился в МНТК «Микрохирургия глаза» в сентябре 2012 г. с жалобами на снижение зрения, туман перед обоими глазами. Был поставлен диагноз: непролиферативная диабетическая ретинопатия, осложненная катаракта. Vis OS = 0,3 sph + 3,0 = 0,3. Vis OD = 0,3 sph + 1,0 = 0,6. Офтальмотонус обоих глаз в пределах нормы. OD роговица прозрачная, передняя камера мельче среднего, радужка субатрофична. Помутнения хрусталика в кортикальных слоях и ядре (3 ст.). В стекловидном теле – отдельные не фиксированные к сетчатке помутнения. Глазное дно: диск зрительного нерва бледно-розовый, границы четкие. Сосуды извиты, артерии сужены, единичные петехиальные кровоизлияния по ходу сосудов, единичные микроаневризмы, друзы. Уровень гликемии – 6,5–7,2 ммоль/л. Гликированный гемоглобин 6,0. ГБ в стадии компенсации.

В сентябре 2012 г. проведена микроинвазивная ФЭ катаракты с имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ) Acrysof IQ. Все этапы операции прошли без осложнений. Острота зрения с коррекцией после операции OD – 0,7.

После операции: OD – ИОЛ в капсульном мешке. Глазное дно: диск зрительного нерва бледно-розовый, границы четкие. Сосуды извиты, артерии сужены, единичные петехиальные кровоизлияния по ходу сосудов, единичные микроаневризмы, друзы.

Перед операцией и на 5-е сутки после в слезной жидкости определяли уровень проангиогенного VEGF и антиангиогенного PEDF, после чего рассчитывали ИРП ДР по отношению послеоперационного значения каждого фактора к его дооперационным показателям (VEGFpostoper/preoper; PEDFpostoper/preoper). Дооперационные показатели составили: VEGF 365 пг/мл, PEDF 2,09 нг/мл. Послеоперационные показатели составили: VEGF 458 пг/мл, PEDF 1,6 нг/мл. ИРП VEGF составил 1,255, ИРП PEDF составил 0,765.

При повторном осмотре пациента в феврале 2013 года выявлено: ИОЛ в капсульном мешке, диск зрительного нерва бледно-розовый, границы четкие, сосуды извиты,

артерии резко сужены, множественные петехиальные кровоизлияния вдоль сосудов, множественные новообразованные микроаневризмы, друзы. Данные изменения были подтверждены с помощью флюоресцентной ангиографии. По данным оптической когерентной томографии было выявлено незначительное утолщение центральной зоны сетчатки (на 7%), что нами не расценивалось как достоверный показатель в виду единичного наблюдения.

В дальнейшем при постоянном динамическом наблюдении пациента отмечалось прогрессирование ретинопатии, потребовавшее проведения медикаментозной коррекции и в дальнейшем панретинальной лазеркоагуляции.

**Клинический случай 2.** Пациент У., 1949 г. р., страдает инсулиннезависимым СД 2-го типа в течение 12 лет, стадия компенсации, ГБ 2a около 10 лет. В связи с СД принимает манинил 3,5 мг в сутки. В связи с ГБ принимает ингибиторы АПФ. Обратился в МНТК «Микрохирургия глаза» в ноябре 2012 г. с жалобами на снижение зрения, туман перед обоими глазами. Был поставлен диагноз: непролиферативная диабетическая ретинопатия, осложненная катаракта. Vis OD = 0,1 sph + 2,0 = 0,5. Vis OS = 0,5 sph + 1,0 = 0,7. Офтальмотонус обоих глаз в пределах нормы. OD роговица прозрачная, передняя камера мельче среднего, радужка субатрофична. Помутнения хрусталика в кортикальных слоях и ядре (2–3-я стадии). Глазное дно: диск зрительного нерва бледно-розовый, границы четкие. Сосуды извиты, артерии незначительно сужены, единичные петехиальные кровоизлияния по ходу сосудов, единичные микроаневризмы, друзы. Уровень гликемии – 5,6–6,0 ммоль/л. Гликированный гемоглобин 5,6. ГБ в стадии компенсации.

В сентябре 2012 г. проведена микроинвазивная ФЭ катаракты с имплантацией ИОЛ Acrysof IQ. Все этапы операции прошли без осложнений. Острота зрения с коррекцией после операции OD – 0,9.

После операции: OD – ИОЛ в капсульном мешке. Глазное дно: диск зрительного нерва бледно-розовый, границы четкие. Сосуды извиты, артерии незначительно сужены, единичные петехиальные кровоизлияния по ходу сосудов, единичные микроаневризмы, друзы.

Перед операцией и на 5-е сутки после у больного в слезной жидкости определяли уровень VEGF и PEDF, после чего рассчитывали ИРП ДР по отношению послеоперационного значения каждого фактора к его дооперационным показателям (VEGFpostoper/preoper; PEDFpostoper/preoper). Дооперационные показатели составили: VEGF 356 пг/мл, PEDF 2,23 нг/мл. Послеоперационные показатели составили: VEGF 371 пг/мл, PEDF 2,10 нг/мл. ИРП VEGF составил 1,04, ИРП PEDF составил 0,94.

При повторном осмотре пациента в мае 2013 года выявлено: ИОЛ в капсульном мешке, диск зрительного нерва бледно-розовый, границы четкие, сосуды умеренно извиты, артерии незначительно сужены, единичные петехиальные кровоизлияния вдоль сосудов, единичные микроаневризмы, друзы. Глазное дно без значительной отрицательной динамики. Данные изменения были подтверждены с помощью флюоресцентной ангиографии. Когерентная томография достоверных различий в до и послеоперационных показателях не выявила. В дальнейшем при постоянном динамическом наблюдении пациента не отмечалось прогрессирования ретинопатии.

### Обсуждение

По результатам данных случаев можно отметить принципиально разный клинико-функциональный результат за одинаковые периоды наблюдения. В первом случае градиент нарастания VEGF (preoper 365 пг/мл, postoper 458 пг/мл) намного превышал аналогичный показатель PEDF (preoper 2,09 нг/мл, postoper 1,6 нг/мл). ИРП составил в этом случае для VEGF 1,255 и для PEDF 0,765. У второго больного также в послеоперационном периоде наблюдалось повышение концентрации VEGF. Однако градиент нарастания этого фактора (preoper 356 пг/мл, postoper 371 пг/мл) был сопоставим с увеличением активности PEDF (preoper 2,23 нг/мл, postoper 2,10 нг/мл). ИРП во втором случае составил для VEGF 1,04 и для PEDF 0,94. В обоих случаях произошло нарастание активности проангиогенного фактора VEGF после оперативного вмешательства. У пациента 1 с ДР и ГБ, принимающего  $\alpha$ 1-адреноблокатор, по характеру изменений баланса ангиогенных факторов можно констатировать нарастание проангиогенного потенциала и прогнозировать усугубление сосудистых изменений, обусловленных ДР. У пациента 2 с ДР и ГБ, принимающего ингибиторы АПФ, по данным лабораторных исследований была установлена сохранность стабильности баланса про- и антиангиогенных факторов, что позволило нам прогнозировать благоприятное течение заболевания. Клинические наблюдения полностью подтвердили лабораторно выявленные закономерности. Данная закономерность раскрывается в особенностях фармакологического механизма действия иАПФ, одним из звеньев которого является снижение эндотелиальной дисфункции, которая, как известно, сама является фактором активации неоваску-

ляризации. Также на основании клинико-лабораторных исследований была отмечена патофизиологическая связь между уровнем VEGF и PEDF в прогрессировании ДР после ФЭК.

### Вывод

Проведенная оценка ангиогенных изменений после ФЭ и влияния антигипертензивных препаратов на баланс изучаемых показателей у коморбидных пациентов с ДР и ГБ позволила установить благоприятное воздействие ингибиторов АПФ на стабильность ангиогенного потенциала. Можно предположить, что в основе описанной картины лежат фармакологические свойства ингибиторов АПФ, положительно влияющие на стабилизацию и снижение эндотелиальной дисфункции. Для полноценного клинико-функционального и статистического анализа выявленной закономерности необходим сравнительный анализ значительного числа наблюдений, что является предметом наших дальнейших исследований.



### ЛИТЕРАТУРА

1. Гацу М.В. Комплексная система функционально сберегающих лазерхирургических технологий лечения сосудистых и дистрофических заболеваний сетчатки: Дисс. ... д-ра мед. наук. Москва, 2008. 308 с.  
Kompleksnaia sistema funkcionalno sberegaushih laserhirurgicheskikh tehnologiy lechenia sosudistih i distroficheskikh zabolevaniy setchatki: Diss. ... d-ra med. nauk. Moskva, 2008. 308 s.
2. Нероев В.В., Сарыгина О.И., Левкина О.А. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в патогенезе диабетической ретинопатии. Вестн. офтальмологии. 2009. № 2. С. 58-60  
Neroev V.V., Sarigina O.I., Levkina O.A. Rol sosudistogo endotelialnogo factora rosta v patogeneze diabeticheskoi retinopatii. Vestn. oftalmologii. 2009. № 2. S. 58-60.