

Роль VEGF-A в патогенезе неоваскулярной глаукомы у пациентов с сахарным диабетом

**Д.В. Липатов, А.Г. Кузьмин, Ю.В. Баутина,
О.М. Смирнова, М.И. Арбузова, А.В. Ильин, М.В. Шестакова**

ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

The role of VEGF-A in pathogenesis of neovascular glaucoma in patients with diabetes mellitus

**D.V. Lipatov, A.G. Kuzmin, Yu.V. Bautina,
O.M. Smirnova, M.I. Arbuzova,
A.V. Il'in, M.V. Shestakova**

FGU Endocrinologic Scientific Center, Moscow

Purpose: to study level of VEGF-A in anterior chamber fluid in patients with diabetic retinopathy (DR) progression while being operated on cataract and neovascular glaucoma.

Materials and methods: research period lasted 12 months. In all operated patients concentration of VEGF-A and glucose in anterior chamber fluid was detected before surgery and right after it.

Results: 120 patients with diabetes mellitus underwent surgery because of cataract and 16- because of neovascular glaucoma (NG). In all of them DR of various staged was diagnosed. Control group consisted of patients without diabetes and DR. There was direct correlation between glucose level and glycemia in patients with severe stages of DR ($p < 0,001$). In first group VEGF-A concentration was 15 times more than in control. VEGF-A concentration was associated with DR severity, but there were no correlation between it and complications of diabetes- nephropathy, chronic renal failure and others.

Conclusion: VEGF-F has a key role in DR and NG progression. Evaluation of its concentration in the anterior chamber fluid may help in analysis of possible risk of NG progression.

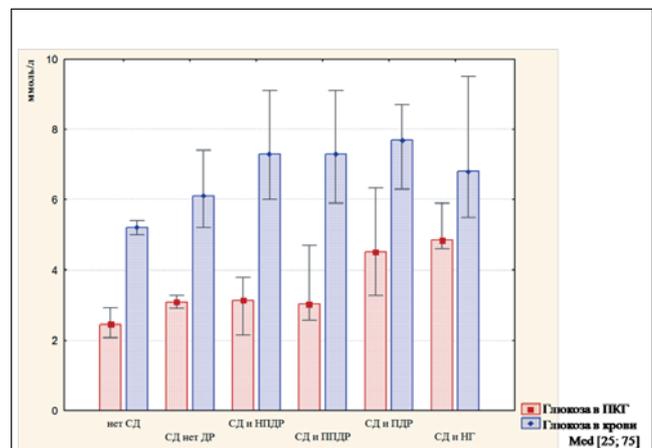


Диаграмма 1. Содержание глюкозы в жидкости ПКГ и крови в группах больных перед операцией

Таблица 1. Характеристика групп пациентов в соответствии со стадией ДР

Показатель	Число глаз	Длительность СД (лет)	Уровень HbA1C (%)	Сопутствующая глаукома	Глюкоза (ммоль/л) в ПКГ	VEGF (пг/мл) в ПКГ	Средний возраст (лет)
СД нет	27	–	–	4,2	2,45	95,07	71
СД нет ДР	13	6	6,3	11,1	3,08	22,75	59
СД и НПДР	61	11	8,1	17,1	3,14	52,5	68
СД и ППДР	62	17,5	7,6	14,3	3,03	75,84	69
СД и ПДР	27	16	8,0	16,7	4,51	336,6	68
СД и НГ	17	12,5	7,8	–	4,85	1634,01	60
Итого:	207	$p=0,021$	$p=0,0016$		$p=0,027$	$p < 0,001$	$p=0,0081$

Введение

К настоящему времени завершены II-е фазы нескольких многоцентровых клинических исследований [1] эффективности применения ингибиторов эндотелиального сосудистого фактора роста (VEGF) в лечении возрастной макулярной дистрофии, показавшие хорошую эффективность и относительную безопасность. Любое длительное лечение (а лечение неоваскуляризации радужной оболочки и угла передней камеры (УПК) глаза – это длительный процесс), которое может повысить риск прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, требует проведения дополнительных клинических исследований, направленных на выявление не только положительных эффектов, но и на уточнение риска системных осложнений, особенно среди больных сахарным диабетом (СД) [2].

В доступной литературе не удалось найти результаты использования анти-VEGF препаратов при лечении неоваскулярной глаукомы (НГ). В связи с этим было проведено исследование по изучению концентрации VEGF-A в жидкости передней камеры глаза (ПКГ) на различных стадиях развития диабетической ретинопатии (ДР) у пациентов, прооперированных по поводу диабетической катаракты и неоваскулярной глаукомы [3].

В связи с этим *целью* данного исследования стало изучение уровня VEGF-A в жидкости ПКГ в прогрессирующей ДР при выполнении хирургической операции по поводу катаракты и НГ у пациентов с СД.

Материалы и методы

В этом одномоментном поперечном исследовании наблюдение за больными после хирургического лечения гла-

за составило не менее 12 мес. 120 больных СД были прооперированы по поводу катаракты и 16 – в связи с НГ. У всех была диагностирована различная стадия ДР (в группу сравнения вошли 22 больных без СД и признаков ретинопатии на глазном дне). У всех больных было определено содержание VEGF-A и глюкозы в жидкости ПКГ, отобранной до начала оперативного лечения. Образцы были отцентрифугированы, отделены от осадка и сохранялись при -20°C . Уровень VEGF-A определялся иммуноферментным методом ELISA, уровень глюкозы – глюкозооксидационным методом. Пациенты были обследованы до и непосредственно после оперативного вмешательства. Кроме того, проводилось наблюдение в течение 12 мес. после операции для оценки отдаленного результата зрительных функций. Пациенты с СД в соответствии с верифицированной стадией ДР при обследовании непосредственно после удаления катаракты были разделены на группы. Стадия ДР определялась в соответствии с классификацией ВОЗ (1999), при этом выделялись: непролиферативная (НДР), препролиферативная (ППДР) и пролиферативная (ПДР) стадии. По завершении периода наблюдения оценивались стадия ДР, острота зрения и фиксировались осложнения.

Результаты и обсуждение

Распределение пациентов по стадиям представлено в таблице 1. В 8,2% случаев признаки ДР отсутствовали, непролиферативная ДР была выявлена в 37% случаев, препролиферативная ДР – в 36% и пролиферативная ДР – в 16,8%.

При оценке данных историй болезни в группе больных с пролиферативной ДР до операции им была диагностирована непролиферативная ДР в 16% случаев, препролиферативная ДР – в 34%, и только в 50% случаев диагноз пролиферативной ДР был верифицирован верно до операции.

Данные анализа жидкости ПКГ на содержание VEGF-A и глюкозы представлены на диаграмме 1.

Группы больных СД по содержанию глюкозы в жидкости ПКГ и гликемии натощак в день операции не различались. Однако имеется небольшое повышение медианы глюкозы в жидкости ПКГ и гликемии в группах с тяжелыми формами ДР. Имеется прямо пропорциональная зависимость между уровнем глюкозы в жидкости ПКГ и гликемией ($p < 0,001$). Группы больных СД также не различались (диаграмма 2) по уровню гликированного гемоглобина (HbA1C), за исключением группы больных СД без ДР ($p < 0,001$). Больные из этой группы были максимально компенсированы по СД и имели наименьшие значения гликемии и уровня глюкозы в жидкости ПКГ. В связи с этим показатели гликемии, HbA1C и уровень глюкозы в жидкости ПКГ по результатам исследования не были ассоциированы с тяжестью ДР у больных СД и катарактой.

Содержание VEGF-A в жидкости ПКГ больных СД возрастало в группах с более тяжелыми стадиями ДР (диаграмма 3).

Таким образом, в группе больных СД и ПДР содержание VEGF-A в жидкости ПКГ было в 3 раза выше по сравнению с контрольной группой и в 15 раз выше, чем в группе больных СД без ДР. Уровень VEGF-A в жидкости ПКГ по мере дальнейшего прогрессирования ДР также возрастает: так, у больных СД и НГ (терминальной стадией ДР) он составил 1634,01 пг/мл (от 610,69 до 2657,33), превышал уровень у больных СД и ПДР в 4,8 раза и уровень в группе контроля в 17 раз (различия ста-

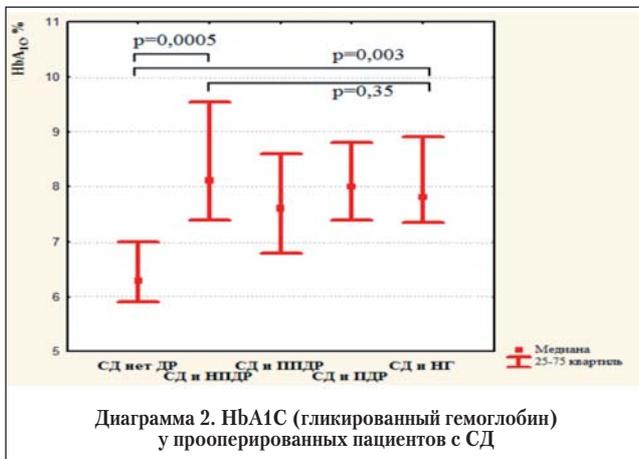


Диаграмма 2. HbA1C (гликированный гемоглобин) у прооперированных пациентов с СД

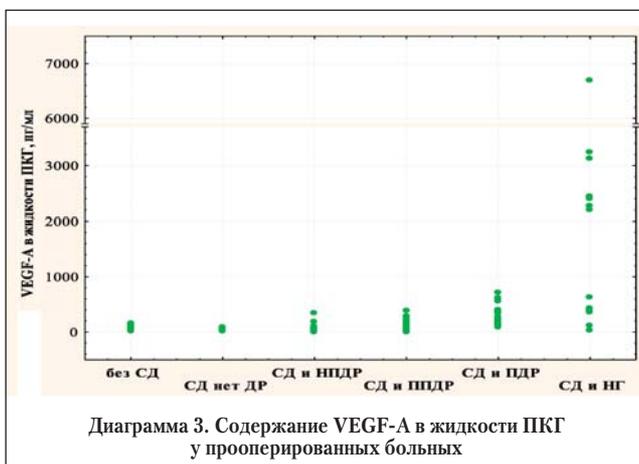


Диаграмма 3. Содержание VEGF-A в жидкости ПКГ у прооперированных больных

статистически достоверны по сравнению со всеми группами).

При проведении корреляционного анализа выявлено, что уровень VEGF-A ассоциирован с тяжестью ДР. Но не было выявлено корреляций между содержанием VEGF-A в жидкости ПКГ и наличием осложнений СД – диабетической нефропатии, хронической почечной недостаточности и соматической патологии (артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, снижения скорости клубочковой фильтрации и уровня HbA1C).

Заключение

Несомненно, что ключевую роль в развитии и прогрессировании диабетической ретинопатии и неоваскулярной глаукомы играет VEGF-A. Проведенное исследование показывает, что его содержание повышается по мере про-

грессирования ДР. Исследование уровня VEGF в ПКГ при проникающих вмешательствах на глазном яблоке может иметь прогностическое значение при оценке возможного риска дальнейшего прогрессирования неоваскуляризации у больных СД.

Литература

1. Rosenfeld P.J., Brown D.M., Heier J.S. et al. *Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration* // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355. – P. 1419–1431.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Миленская Т.М. *Сахарный диабет: ретинопатия, нефропатия.* – М., 2001. – 161 с.
3. Кузьмин А.Г., Липатов Д.В., Чистяков Т.А. и др. *Сосудистый эндотелиальный фактор роста у больных диабетической ретинопатией, катарактой и неоваскулярной глаукомой* // *Сахарный диабет.* – 2010. – № 3. – С. 32–36.