

Интраокулярная и системная продукция эндотелина, эритропоэтина и VEGF-A при осложненной пролиферативной диабетической ретинопатии

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

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения России, Москва.

Резюме. Изучено содержание эндотелина (ЭТ), эритропоэтина (ЭПО) и VEGF-A в биологических жидкостях у 32 пациентов с различными клиническими проявлениями осложненной пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР), а также 11 больных со стабильной ПДР, 12 пациентов с регматогенной отслойкой сетчатки и 15 здоровых лиц. Корреляции содержания ЭТ, ЭПО и VEGF-A с различными клиническими проявлениями осложненной ПДР отмечены на локальном и системном уровнях. Выделены факторы риска геморрагических осложнений витреоретинальной хирургии.

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

Актуальность.

Сахарный диабет (СД) занимает третье место в мире по распространенности после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. По данным Всемирной организации здравоохранения сахарным диабетом страдает 2,8% населения всего земного шара, а к 2030 году процентное соотношение будет составлять 4,4% [1]. По данным статистических исследований, каждые 10-15 лет число страдающих диабетом удваивается, что подчёркивает медико-социальную значимость проблемы. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации к 2035 году СД будет страдать 592 миллиона человек [2].

Глазные осложнения СД представляют серьезную медико-социальную проблему, являясь одной из основных причин слепоты и слабовидения среди работоспособного населения во всем мире. Потеря зрения у пациентов с диабетическим поражением глаз является следствием прогрессирования патологического процесса до пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР) и развития осложнений в виде фиброваскулярной пролиферации, тракционной деформации и/или отслойки сетчатки, гемофтальма, рубеоза радужки и неоваскулярной глаукомы [1, 3, 4, 5].

В патогенезе диабетической ретинопатии (ДР) особая роль отводится вазоактивным веществам, в том числе, эндотелину (ЭТ) – мощнейшему из известных вазоконстрикторов, эритропоэтину (ЭПО) – стимулятору неоангиогенеза, сосудистому эндотелиальному фактору роста (vascular endothelial growth factor, VEGF-A) - основному регулятору ангиогенеза.

ЭПО – гормон гликопротеиновой природы, стимулирующий выработку эритроцитов, вырабатывается в основном почками и печенью. Продукция ЭПО

выявлена также в ткани головного мозга и сетчатки. Экспрессия гена ЭПО и его рецепторы обнаружены во всех клеточных слоях нейросенсорной сетчатки и пигментном эпителии. Действуя ауто/паракринно, ЭПО стимулирует пролиферацию эндотелия и является мощным фактором роста новообразованных сосудов сетчатки, независимо от VEGF-A [6]. Доказан значительный вклад данного гликопротеина в процесс ретинального неоваскуляризации при ПДР. У пациентов с ПДР выявлено увеличение числа рецепторов к ЭПО в сетчатке, выраженное повышение интраокулярных уровней ЭПО [7, 8, 9, 10].

ЭТ – пептид, секретируемый эндотелиальными клетками, способствует повышению сосудистого тонуса. Кроме того, ЭТ активирует пролиферацию миоцитов и фибробластов, а также потенцирует секрецию ростовых факторов, стимулирующих формирование внеклеточного матрикса и фибронектина [11]. Исследования показали, что при диабетической ретинопатии ЭТ вызывает констрикцию ретинальных сосудов, инициирует воспалительную реакцию и способствует развитию пролиферативного процесса, что, возможно, реализует переход из непролиферативной стадии заболевания в пролиферативную [12]. Показана корреляция экспрессии ЭТ мононуклеарными клетками периферической крови с тяжестью ретинопатии [13]. В то же время, результаты исследований интраокулярных уровней ЭТ при ПДР оказались противоречивы: ряд исследований показали повышение уровней протеина [14, 15], в других описано снижение ЭТ в сравнении с иной витреоретинальной патологией, что, по мнению авторов, может отражать серьезную травму эндотелия сосудов сетчатки [16].

VEGF-A – гликопротеин, который продуцируется многими клетками глаза, в том числе пигментным эпителием, перицитами, эндотелием сосудов, глиальными клетками, клетками Мюллера и ганглиозными клетками [17, 18]. На сегодняшний день VEGF-A отводится ведущая роль в глазном неоваскуляризации. Кроме того, данный ростовой фактор повышает проницаемость сосудов глаза, способствует синтезу медиаторов воспаления [20]. Экспериментальными и клиническими исследованиями доказано, что VEGF-A играет важную роль в патогенезе ДР [19, 20, 21]. Клинические исследования продемонстрировали значительное повышение интраокулярных уровней VEGF-A у пациентов с ПДР в сравнении с иной патологией [22, 23, 24].

Таким образом, полученные различными авторами данные о содержании ЭТ, ЭПО, VEGF-A в биологических жидкостях пациентов с ПДР неоднозначны. Не изученными остаются особенности их локальной и системной продукции при различных клинических проявлениях осложненной ПДР, а также в контексте интраоперационных геморрагических осложнений. Дальнейшее изучение продукции вазоактивных соединений при различных клинических особенностях заболевания позволит более глубоко понять механизмы развития этого тяжелого осложнения СД и оптимизировать тактику ведения пациентов.

Цель исследования – изучить содержание ЭТ, ЭПО и VEGF-A в сыворотке крови (СК) и стекловидном теле (СТ) пациентов при различных клинических проявлениях осложненной ПДР, а также в контексте интраоперационных геморрагических осложнений.

Материал и методы.

Обследовано 32 больных СД 1-го и 2-го типа с осложненной ПДР, 11 пациентов со стабильным течением ПДР, 12 пациентов с регматогенной отслойкой сетчатки (РОС) и 15 практически здоровых лиц. Всем больным проводилось стандартное офтальмологическое обследование в отделе патологии сетчатки и зрительного нерва ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России, включавшее визометрию (без коррекции, с максимальной коррекцией), рефрактометрию, тонометрию, биомикроскопию, осмотр глазного дна в условиях мидриаза с помощью бесконтактной и контактной трехзеркальной линз, ультразвуковое А-В сканирование, фундусфоторегистрацию, электрофизиологическое исследование, оптическую когерентную томографию сетчатки (по возможности), флюоресцентную ангиографию (по показаниям).

Основную клиническую группу составили 32 пациента (22 женщины и 10 мужчин) с осложненной ПДР. Возраст пациентов составил от 30 до 73 лет (в среднем $54,6 \pm 9,37$ года). СД 1 типа страдали 8 пациентов, СД 2 типа – 24 пациента. Длительность заболевания СД составила от 3 до 35 лет (в среднем – $16,6 \pm 7,26$). Диагноз ПДР был установлен от 1 года до 20 лет назад (в среднем – $4,14 \pm 2,64$). Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) колебался в пределах от 4,65 до 12,2% (средний показатель – $7,84 \pm 1,3\%$). При этом у 9 пациентов (28%) показатель HbA1c был ниже целевого значения, у 23 (72%) – выше целевого значения (целевой уровень HbA1c оценивался соответственно клиническим рекомендациям «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом») [25]. Показатель гемоглобина во всех случаях был выше 100 г/л, анемия слабой степени диагностирована у 19 больных (59%). 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 26 больных (81%). Хирургическое вмешательство, включавшее микроинвазивную субтотальную витрэктомию, швартэктомию, эндолазеркоагуляцию сетчатки, эндотампонаду силиконовым маслом, проводили на 32 глазах по стандартной трехпортовой методике. Оценивалась выраженность геморрагических осложнений в ходе хирургических манипуляций.

С целью анализа особенностей содержания ЭТ, ЭПО, VEGF-A в разных биологических жидкостях были сформированы 2 группы сравнения. Группу для сравнительной оценки уровней ЭТ, ЭПО, VEGF-A в СК составили 11 пациентов (8 женщин и 3 мужчин) 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 флюоресцентной 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 сравнительной оценки уровня ЭТ, ЭПО, 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; средний возраст $49,6 \pm 6,0$ года) без значимой офтальмопатологии, не страдающих СД, а также сердечно-сосудистыми заболеваниями в стадии суб- и декомпенсации.

Уровень ЭТ, ЭПО и VEGF-A определяли в СК и СТ пациентов с осложненной ПДР (n=32), СТ пациентов с РОС (n=12), СК больных со стабильной ПДР (n=11) и практически здоровых людей (n=15). Забор биологических жидкостей проводился с согласия пациента после разъяснения целей исследования. Иммунологические исследования проводилось на базе отдела иммунологии и вирусологии ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России. Взятие проб цельной крови с выделением сыворотки осуществляли до каких-либо манипуляций, пробы СТ забирались до витрэктомии. Все биопробы хранились при температуре -70°C . Уровень ЭТ, ЭПО определяли по стандартной методике твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA); для ЭТ – наборы «Biomedica group» (Германия), ЭПО – наборы «Biomerica» (США). Учет результатов проводили при длине волны 450 нм с использованием спектрофотометра для микропланшет («Labsystem Multiskan PLUS» Финляндия). Концентрацию VEGF-A в биологических образцах определяли в рамках мультиплексного анализа тест - системами ProcartaPlex («eBioscience», Австрия) на анализаторе MAGPIX («Luminex Corporation», США) в программе Luminex XPONENT 3.1.

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

Результаты. ЭТ, ЭПО, VEGF-A выявлялись во всех пробах биологических жидкостей пациентов и лиц контрольной группы.

Уровень ЭПО в СК всех пациентов с СД и здоровых лиц не выходил за пределы границ нормы (у мужчин 4,3 - 28,9 мЕД/мл, у женщин 8,0 - 30,0 мЕД/мл). Значимых различий между группами выявлено не было. Нормальные уровни ЭПО в крови обследованных пациентов с СД, проходящих лечение в условиях узкопрофильного стационара МНИИ ГБ им. Гельмгольца, могут

частично объясняться отсутствием у пациентов клинически значимой анемии и почечной патологии в состоянии де- или субкомпенсации, а в случаях анемии легкой степени могут рассматриваться как псевдонормальные, отражая нарушение почечной продукции данного гормона.

В СК практически здоровых людей ЭТ определялся в пределах от 0,11 до 0,83 фмоль/мл, в среднем составляя $0,56 \pm 0,15$ фмоль/мл, VEGF-A – на уровне от 38,7 до 283,8 пг/мл (среднее значение $90,0 \pm 24,5$ пг/мл). В группе сравнения со стабильным течением ПДР средние уровни ЭТ и VEGF-A в СК существенно не отличались от таковых в группе контроля и составили $0,48 \pm 0,53$ фмоль/мл (колебания от 0,06 до 1,28 фмоль/мл) и $140,5 \pm 64,2$ пг/мл (при минимальном значении 66,3 пг/мл и максимальном 215,2 пг/мл).

В то же время, в СК пациентов с осложненной ПДР отмечались значительные колебания концентраций ЭТ (от 0,06 до 4,17 фмоль/мл) и VEGF-A (от 20,3 до 851,5 пг/мл), ассоциирующиеся с особенностями клинической картины заболевания. Так, среднее значение у пациентов этой группы VEGF-A составило $226,4 \pm 146,3$ пг/мл, достоверно превышающее таковое в группе здоровых людей ($p < 0,01$).

Сравнительный анализ уровней ЭТ и VEGF-A в СК был проведен в двух подгруппах пациентов в зависимости от особенностей клинической картины заболевания. В подгруппе больных с наиболее тяжелыми двусторонними проявлениями осложненной ПДР – гемофтальм и тракционная отслойка сетчатки на обоих глазах ($n=8$) – в СК были отмечены максимальные уровни этих вазоактивных факторов. Средний показатель ЭТ составил $3,55 \pm 0,35$ фмоль/мл (колебания от 2,88 до 4,17; различие с показателями здоровых людей и пациентов со стабильным течением ПДР статистически достоверно, $p < 0,05$). Содержание VEGF-A в данной подгруппе также оказалось максимальным и составило $399,8 \pm 206,7$ пг/мл (пределы колебания 253,2 до 851,5 пг/мл).

В подгруппе пациентов с умеренными проявлениями осложненной ПДР – гемофтальм и/или тракционная отслойка сетчатки на одном глазу, изолированные гемофтальм или тракционная отслойка сетчатки на двух глазах ($n=24$) – средние уровни обоих вазоактивных факторов в СК оказались достоверно ниже ($p < 0,05$). Содержание сывороточного ЭТ в данной подгруппе составило в среднем $0,45 \pm 0,2$ фмоль/мл (колебания от 0,06 до 1,77 фмоль/мл), VEGF-A выявлялся в среднем на уровне $190,0 \pm 122,7$ пг/мл (диапазон от 20,3 до 590,0 пг/мл).

Таким образом, осложненный характер ПДР ассоциировался с достоверным повышением системных уровней VEGF-A. Наиболее тяжелые двусторонние микрососудистые ретинальные изменения сопровождалось резко повышенным содержанием вазоактивных факторов ЭТ и VEGF-A в СК, что свидетельствует о системном характере изменений.

Средние уровни ЭТ, ЭПО и VEGF-A в СТ глаз, прооперированных по поводу осложненной ПДР и РОС представлены в таблице 1.

Результаты индивидуального сравнения показали, что содержание ЭТ, ЭПО и VEGF-A в СТ глаз с осложненной ПДР превышает их показатели в СК

пациентов, что свидетельствует об активной интраокулярной продукции этих vasoактивных соединений. Интраокулярные уровни ЭТ и VEGF-A в случаях осложненной ПДР оказались достоверно выше таковых в глазах с РОС, что, вероятно, указывает на их роль в глазном неоангиогенезе и фиброглиальной пролиферации при СД.

Дальнейший сравнительный анализ был проведен в подгруппах пациентов с различными клиническими проявлениями осложненной ПДР (таблица 2).

Было обнаружено, что наличие фиброглиальной пролиферации и тракционной отслойки сетчатки сопровождалось достоверным повышением содержания ЭТ в пробах СТ в сравнении с показателями при изолированном гемофтальме ($p < 0,05$). Максимальные уровни ЭТ отмечены в СТ глаз с тракционной отслойкой сетчатки при отсутствии гемофтальма. Это, вероятно, свидетельствует в пользу усиленной локальной продукции пептида при тяжелых пролиферативных диабетических изменениях сетчатки и некотором снижении его концентрации при попадании в витреальную полость крови с более низким уровнем ЭТ.

Наибольшее содержание ЭПО было выявлено в пробах СТ глаз с самыми тяжелыми клиническими проявлениями заболевания – сочетанием обширной тракционной отслойки сетчатки и гемофтальма. Анализ в зависимости от степени васкуляризации фиброглиальной ткани выявил статистически достоверное повышение ЭПО в случаях активной фиброваскулярной пролиферации в сравнении с показателями глаз с клинически бессосудистой фиброглиальной тканью ($p < 0,05$), что, вероятно, отражает участие гормона в интраокулярном неоангиогенезе.

Достоверно повышенные уровни VEGF-A отмечены в СТ глаз с гемофтальмом, независимо от наличия или отсутствия фиброглиальной пролиферации, в сравнении с показателями глаз с тракционной отслойкой сетчатки и отсутствием гемофтальма ($p < 0,05$).

В СТ 17 из 19 глаз с активной фиброваскулярной пролиферацией были выявлены высокие показатели VEGF-A, различие среднего показателя этой подгруппы с таковым в случаях клинически бессосудистой фиброглиальной тканью достоверно ($p < 0,05$). В то же время, в СТ двух глаз с наиболее тяжелой клинической картиной (массивная васкуляризация фиброглиальной ткани, субтотальная отслойка сетчатки, начальный рубец радужки) уровень VEGF-A оказался низким (81,8 и 112,3 пг/мл).

Ретроспективно был проведен анализ содержания ЭТ, ЭПО, VEGF-A в биологических жидкостях в зависимости от особенностей течения витреоретинального хирургического вмешательства (таблица 3). Пациенты были разделены на две подгруппы: 1 – 9 пациентов с наличием интраоперационной массивной продолжительной геморрагической активности в процессе отсепаровки пролиферативных мембран, затрудняющей проведение операции, 2 – 23 пациента с небольшой геморрагической активностью, не влияющей на ход операции.

При сравнительном анализе результатов выявлено, что выраженная геморрагическая активность новообразованных сосудов в процессе отсепаровки пролиферативных мембран ассоциировалась с достоверно повышенными сывороточными уровнями ЭТ, VEGF-A, а также максимальными интраокулярными уровнями ЭПО и VEGF-A, что свидетельствует о системном и локальном характере существенных изменений регуляции сосудистого тонуса в этой подгруппе пациентов. В то же время, осложненное течение операции отмечено в двух глазах с исходно минимальным содержанием VEGF-A в СТ.

Обсуждение.

В результате проведенного исследования выявлено, что осложненный характер ПДР ассоциируется с повышенным содержанием VEGF-A в СК пациентов в сравнении со стабильной ПДР и показателями здоровых людей, а также достоверным повышением ЭПО и VEGF-A в образцах СТ в сравнении с уровнями при РОС. Вероятно, это связано с активным участием обоих факторов в процессе глазного неоваскулогенеза при СД, в том числе при прогрессировании ПДР. Наиболее тяжелые двусторонние микрососудистые ретинальные изменения сопровождались резко повышенным содержанием вазоактивных факторов ЭТ и VEGF-A в СК, что свидетельствует о системном характере изменений.

Высокие интраокулярные уровни ЭТ ассоциировались с массивным разрастанием фиброглияльной ткани, вероятно, отражая участие пептида в патогенезе внутриглазного пролиферативного процесса. Повышенная интраокулярная концентрация VEGF-A и ЭПО отмечена в случаях обильной васкуляризации пролиферативной ткани и геморрагической активности, что подтверждает концепцию об активном участии этих локально секретируемых соединений в процессе ретинального неоваскулогенеза при СД.

Наиболее тяжелые клинические проявления осложненной ПДР, выраженные интраоперационные геморрагические осложнения ассоциировались с системными и локальными нарушениями продукции цитокинов. В этой тяжелой категории пациентов отмечено резко повышенное содержание ЭТ и VEGF-A в СК. Сывороточные уровни VEGF-A, превышающие 300 пг/мл, и ЭТ, превышающие 2,9 фмоль/мл, могут использоваться как критерий прогноза осложненного течения операции. Эти находки свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований по разработке направлений системной терапии при подготовке пациента к витреоретинальному хирургическому вмешательству с целью снижения риска осложнений и улучшения анатомических и функциональных результатов операции.

Кроме того, тяжелые интраоперационные геморрагические осложнения ассоциируются с резко повышенной интраокулярной концентрацией ЭПО и VEGF-A. Представляется актуальным поиск способов предоперационного ингибирования повышенной интраокулярной продукции не только VEGF-A, но и ЭПО, с целью эффективного подавления неоваскуляризации. Ингибирование этих молекулярных механизмов может стать новой терапевтической стратегией

сдерживания или предотвращения патологического ангиогенеза придиабетической ретинопатии, а также подготовки пациента с осложненной ПДР к оперативному вмешательству с целью снижения риска интраоперационных геморрагических осложнений. Следует, однако, учитывать, что интраоперационные геморрагические осложнения возможны на фоне резко сниженного интраокулярного уровня VEGF-A, что может объясняться дисбалансом иммунорегуляции у таких пациентов.

Intraocular and systemic levels of endothelin, erythropoietin and VEGF-A in complicated proliferative diabetic retinopathy.

Summary. Levels of endothelin (ET), erythropoietin (EPO) and VEGF-A in biological fluids of 32 patients with different forms of complicated proliferative diabetic retinopathy (PDR) as well as 11 patients with stable PDR, 12 patients with rhegmatogenous retinal detachment, and 15 healthy persons were investigated. Correlations of ET, EPO and VEGF-A with various clinical forms of complicated PDR were noticed on the local and systemic levels. The risk factors of hemorrhagic complications of vitreoretinal surgery were obtained.

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

Эндотелин, эритропоэтин және VEGF-A-ның интраокулярдық және жүйелік өнімдерінің еніңкі диабетиялық ретинопатиясының шиеленістіріп алынуы.

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

Қорытынды: Эндотелиннің (ЭТ) мазмұны, эритропоэтин (ЭПО) және VEGF-A 32 емделушінің биологиялық сұйықтығында еніңкі диабетиялық ретинопатиясының (ЕДР) шиеленісуінде әртүрлі клиникалық әсер етілуі оқылды, сондай-ақ 11 науқас тұрақты ЕДР-мен, 12 емделушіде тордың регматогенді жарылуы және 15 дені сау адамдар. ЭТ, ЭПО және VEGF-A әртүрлі клиникалық әсер етудегі шиеленіскен ЕДР-дің корреляция мазмұны жергілікті және жүйелі деңгейінде белгіленген. Витреоретинальды хирургияның геморрагиялық шиеленісудің тәуекел факторлары белгіленді.

Түйін сөздер: еніңкі диабетиялық ретинопатия, патогенезі, витреоретинальды хирургия, эндотелин, эритропоэтин, VEGF-A.

Список литературы:

1. World Health Organization: World Literature Review, V2, http://www.encyclopedia.com/topic/World_Health_Organization.aspx.
2. Диагностика и лечение диабетической ретинопатии и диабетического макулярного отека. Федеральные клинические рекомендации (протоколы лечения). ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов». Москва, 2013. - С. 18.
3. Слепова О.С., Нероев В.В., Илюхин П.А., Сарыгина О.И. Иммунологический контроль при хирургическом лечении больных с пролиферативной диабетической ретинопатией с предварительным интравитреальным введением Луцентиса // Рос.офтальмол. журн. – 2012. – № 1. – С. 69-74.
4. Шишкин М.М. Фармакологические сопровождения витреоретинальных вмешательств у пациентов с далекозашедшей пролиферативной диабетической ретинопатией // Шишкин М.М., Юлдашева Н.М., Мустафа Х. Осман // Офтальмология . – 2011. – Том 8, № 3. – С. 29-35.
5. Нероев В.В., Сарыгина О.И., Левкина О.А. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в патогенезе диабетической ретинопатии // Вестник офтальмологии. 2009. № 2. С. 58-60.
6. Lombardero M., Kovaes K., Schethauer B.W. Erythropoietin: a hormone with multiple function // Pathobiology. – 2011. - №78. – pp. 41-53.
7. Watanabe D., Suzuma K., Matsui S., Kurimoto M., Kiryu J. et al. Erythropoietin as a retinal angiogenic factor in proliferative diabetic retinopathy // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 53, №8. – pp. 782-792.
8. Maxwell PH., Osmond MK., Ptigh CW., et al. Identification of the renal erythropoietin producing cells using transgenic mice // Kidney Int. – 1993. – Vol. 44. – pp. 1149-62.
9. Brito PL., Fioretto P., Drummond K., et al. Proximal tubular basement membrane with in insulin-dependent diabetes mellitus. Kidney Int. – 1998. – Vol. 53. – pp. 754-761.
10. Inomata S., Itoh M., Imai H., et al. Serum levels of erythropoietin as a novel marker reflecting the severity of diabetic nephropathy // Nephron. – 1997. – Vol. 75, №4. – pp. 426-30.
11. Salvatore S., Vingolo E.M. Endothelin-1 Role in Human Eye: A Review // J Ophthalmol. - 2010. - 2010:354645. doi: 10.1155/2010/354645. Epub 2011 Mar 3.
12. Roldán-Pallarés M., Rollín R., Martínez-Montero J.C. et al. Immunoreactive endothelin-1 in the vitreous humor and epiretinal membranes of patients with proliferative diabetic retinopathy // Retina – 2007. – Vol. 27, №2. – pp. 222-35.
13. Strzalka-Mrozik B., Nowak A., Gola J., Kowalczyk M., Kapral M., Mazurek U. Factors associated with changes in endothelin-1 gene expression in patients with diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus // Mol Vis. – 2010. - №16. – pp. 1272-9.
14. Roldán-Pallarés M., Rollín R., Martínez-Montero J.C. et al. Immunoreactive endothelin-1 in the vitreous humor and epiretinal membranes of

patients with proliferative diabetic retinopathy // *Retina* – 2007. - Vol. 27, №2. – pp. 222-35.

15. Adamiec-Mroczek J., Oficjalska-Młyńczak J., Misiuk-Hojło M. Roles of endothelin-1 and selected proinflammatory cytokines in the pathogenesis of proliferative diabetic retinopathy: Analysis of vitreous samples // *Cytokine*. – 2010. – Vol. 49, №3. – pp. 269-74.

16. Ogata M., Naruse M., Iwasaki N., Katoh S., Ohta Y., Hori S. et al. Immunoreactive endothelin levels in the vitreous fluid are decreased in diabetic patients with proliferative retinopathy // *J CardiovascPharmacol*. – 1998. – Vol. 31, №1. – pp. 378-9.

17. Adamis AP, Shima DT, Yeo KT, et al. Synthesis and secretion of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor by human retinal pigment epithelial cells // *BiochemBiophys Res Commun* -1993. – Vol. 193, №2. - pp. 631-8.

18. Aiello LP, Northrup JM, KeytBA, Takagi H, Iwamoto MA. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells // *Arch Ophthalmol* – 1995. – Vol. 113, №12. – pp. 1538-44.

19. 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, №6, pp. 861-866.

20. 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, № 3, pp. 849-857.

21. 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*. – 2001. - Vol. 22, № 2, pp. 140 – 147.

22. Behl T, Kotwani A. Exploring the various aspects of the pathological role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in diabetic retinopathy // *Pharmacol Res*. – 2015. – Vol. 99, pp. 137-48.

23. 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, №8, pp. 1075– 1080.

24. 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, № 2, pp. 655-61.

25. Федеральные клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. Министерство здравоохранения РФ, «Российская ассоциация эндокринологов». // *Сахарный диабет*. Москва. – 2015. - №1. – С. 112.

Таблица 1. Концентрация ЭТ, ЭПО, VEGF-A в СТ глаз с осложненной ПДР и РОС.

Группы пациентов	ЭТ (фмоль/мл) M±m (min-max)	ЭПО (ЕД/л) M±m (min-max)	VEGF-A (пг/мл) M±m (min-max)
Осложненная ПДР	3,55±1,22 (0,49 - 7,31)	48,7±30,9* (12,07 - 159,60)	1151,6±553,7* (818 - 2473,2)
РОС	3,3±0,54 (2,5 - 3,78)	18,2±6,0 (8,05 - 30,07)	205,6±175,0 (17,8 - 619,9)

Примечание. * - различие достоверно относительно показателя в СТ глаз с РОС, $p < 0,05$;
min – max - минимальное и максимальное значения показателей в выборке.

Таблица 2. Содержание ЭТ, ЭПО, VEGF-A в СТ при различных клинических особенностях осложненной ПДР (M±m).

Особенности клинической картины осложненной ПДР		ЭТ (фмоль/мл)	ЭПО (ЕД/л)	VEGF-A (пг/мл)
Клинические проявления осложненной ПДР	Организовавшийся гемофтальм (n=5)	1,93±0,81	22,9±14,9	1400,2±391,3**
	Тракционная отслойка сетчатки (n=10)	4,34±0,77*	39,3±18,2	535,4±235,5
	Сочетание гемофтальма и тракционной отслойки сетчатки (n=17)	2,92±0,94 *	57,2±35,5	1316,2±640,5**
Степень глиоза	Глиоз 2-3 степени (n=5)	3,49±0,85	54,7±27,8	1413,4±638,0
	Глиоз 4 степени (n=22)	3,83±1,21	50,4±35,7	959,1±309,3
Степень васкуляризации фиброглиальной ткани	Фиброваскулярная ткань (n=19)	3,50±1,15 (n=19)	65,4±37,8 *** (n=19)	1553,6±413,1*** (n=17 из 19)
	Фиброглиальная ткань (n=8)	3,53±1,60 (n=8)	30,7± 21,2 (n=8)	647,5±381,2 (n=8)

Примечание. * - различие достоверно относительно показателя при гемофтальме, $p < 0,05$.
** - различие достоверно относительно показателя при тракционной отслойке сетчатки, $p < 0,05$;
*** - различие достоверно относительно показателя при клинически бессосудистой фиброглиальной пролиферации, $p < 0,05$;
n - число проб биологических жидкостей.

Таблица 3. Уровень ЭТ, ЭПО, VEGF-A в СТ при различном характере течения хирургического вмешательства.

Тестируемый показатель	Биологическая жидкость	Выраженные геморрагические осложнения (n=9) M±m (min-max)	Отсутствие значимых геморрагических осложнений (n=23) M±m (min-max)
------------------------	------------------------	--	--

ЭТ (фмоль/л)	СК	3,49±0,51 * (1,47 - 4,17)	0,48±0,24 (0,06 - 2,88)
	СТ	3,69±1,11 (1,85 - 7,31)	3,37±1,46 (0,49 - 5,89)
ЭПО (ЕД/л)	СК	12,9±3,6 (4,92 - 22,55)	11,3±3,4 (3,715 - 15,54)
	СТ	72,1±38,4 * (23,27 - 159,60)	28,1±11,1 (8,05 - 41,23)
VEGF-A (пг/мл)	СК	383,5±234,2* (110,1 - 851,5)	187,1±111,3 (20,3 - 511,4)
	СТ	1858,6±213,4* (81,7 - 2071,1)	1098,4±443,0 (485,9 - 2473,2)

Примечание. * - различие достоверно относительно аналогичного показателя в подгруппе с отсутствием значимых геморрагических осложнений операции, $p < 0,05$;

n - число проб биологических жидкостей;

min – max - минимальное и максимальное значения показателей в выборке.