

Т.С. Стальмашко

**ПРЕДИКТОРЫ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ВИТРЕОРЕТИНОПАТИИ
ПРИ РЕГМАТОГЕННОЙ ОТСЛОЙКЕ СЕТЧАТКИ**

Научные руководители: д-р мед. наук, проф. Л.Н. Марченко,

канд. мед. наук, доц. А.А. Далидович

Кафедра глазных болезней

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

T.S. Stalmashka

**PREDICTIVE FACTORS FOR PROLIFERATIVE VITREORETINOPATHY
IN RHEGMATOGENOUS RETINAL DETACHMENT**

Tutors: Dr. in medical sciences, professor L.N. Marchenko,

associate professor A.A. Dalidovich

Department of Eye Diseases

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. Выполнено сравнительное исследование 142 образцов стекловидного тела и 106 образцов сыворотки крови пациентов с различными клиническими проявлениями отслойки сетчатки на предмет количественного содержания в них 9 биохимических маркеров.

Ключевые слова: пролиферативная витреоретинопатия, биохимический, отслойка сетчатки.

Resume. A comparative study of 142 samples of the vitreous body and 106 samples of blood serum of patients with various clinical manifestations of retinal detachment was performed in order to determine the quantitative content of 9 biochemical markers in them.

Keywords: proliferative vitreoretinopathy, biochemical, retinal detachment.

Актуальность. Ежегодно у 5 из 100000 офтальмологически здоровых лиц в мире возникает первичная регматогенная отслойка сетчатки (РОС) [1]. В ответ на возникновение ретинального разрыва происходят локальные изменения в зоне повреждения – в область дефекта мигрируют лейкоциты и повышается уровень медиаторов воспаления и факторов роста. В отдаленной перспективе в этих местах возможно развитие пролиферативных процессов, которые могут приводить к возникновению реотслойки сетчатки с частотой до 10% [2]. К тракционным отслойкам сетчатки (ТОС) приводит развитие диабетической ретинопатии (ДР). Повышенные уровни некоторых медиаторов, вместе с фактором роста эндотелия сосуда (ФРЭС, VEGF), были обнаружены в образцах стекловидного тела (СТ) при неоваскулярных проявлениях пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР). Эти ПДР-ассоциированные цитокины представляют собой потенциальные мишени для лечения пациентов с помощью анти-ФРЭС препаратов, и лекарственных средств, блокирующих иные биомаркеры заболевания [3].

Таким образом, являются актуальными исследования, направленные на выяснение механизмов развития пролиферативной витреоретинопатии (ПВР) при регматогенных и тракционных отслойках сетчатки.

Цель: оценка риска развития пролиферативных изменений при отслойках сетчатки при сопоставлении содержания биомаркеров в стекловидном теле и сыворотке крови пациентов с различными клиническими проявлениями заболеваний.

Материал и методы. Исследование выполнено на клинической базе кафедры глазных болезней УО БГМУ в УЗ «3 городская клиническая больница им. Е. В. Клумова» г. Минска. В нем приняло участие 142 пациента с отслойкой сетчатки (142 глаза). Средний возраст пациентов на момент хирургического вмешательства составил $63 \pm 12,3$ года. Всем пациентам было показано лечение РОС методом закрытой витрэктомии.

Во время операции были получены образцы стекловидного тела. Также в период госпитализации были взяты и исследованы 106 образцов сыворотки крови этих пациентов. Далее в них было определено количественное содержание матричных металлопротеиназ 3, 9, 15 (MMP-3, MMP-9, MMP-15), рецепторов к фактору роста эндотелия сосудов 2 типа (VEGFR-2), фактора роста тромбоцитов D (PDGF-D), основного/2 фактора роста фибробластов (bFGF/FGF2), фактора некроза опухоли α (TNF α), интерлейкина-6 (IL-6) и альдегиддегидрогеназы семейство 1, член 1 (ALDH1A1). Для выполнения цели исследования, с учетом особенностей офтальмопатологии, было сформировано 4 группы: тракционная отслойка сетчатки при пролиферативной диабетической ретинопатии с гемофтальмом (31 глаз), регматогенная отслойка сетчатки с пролиферативной витреоретинопатией (38 глаз), регматогенная отслойка сетчатки без пролиферативной витреоретинопатии (43 глаза), группа сравнения (30 глаз). В группу сравнения вошли лица без патологии сетчатки и стекловидного тела, оперированные по поводу возрастной катаракты.

Результаты и их обсуждение. Из прооперированных в УЗ «3 ГКБ им. Е. В. Клумова» в период с 2014 г. по 2019 г. пациентов с РОС ПВР была диагностирована в 16,2% случаев [4]. Хотя причины и клинические проявления ПВР и ПДР различаются, у них наблюдаются сходства в процессах формирования фибропролиферативной ткани сетчатки.

В сравнении в другими группами, при диабетической ТОС с гемофтальмом отмечалась повышенная активность альдегиддегидрогеназы (ALDH1A1) как в сыворотке крови, так и в стекловидном теле ($p=0,05$). Повышенный уровень рецепторов к фактору роста эндотелия сосудов (VEGFR-2) был отмечен в стекловидном теле глаз с тяжелой прогрессирующей ПДР ($p=0,05$). MMP-9 играет ключевую роль в VEGF-опосредованном ангиогенезе. Пониженные значения MMP-9 в витреальных образцах при ПДР ($p=0,05$) свидетельствуют об угасании явлений неангиогенеза с переходом на процессы замещения этих участков соединительной тканью.

У лиц с РОС с ПВР и без нее в стекловидном теле отмечалась элевация значений основных провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF α , как основных участников процесса заживления повреждений ($p=0,05$ и $0,02$ соответственно). Концентрация VEGFR-2 и MMP-9 при РОС оказалась пониженной как в СТ, так и в сыворотке ($p \leq 0,05$).

В стекловидном теле пациентов группы «Отслойка сетчатки с ПВР» отмечалась тенденция к снижению фактора роста фибробластов (bFGF/FGF2) ($p=0,05$) относительно других групп. Исследование VEGFR-2 не выявило значительной активности при данном осложнении ни в стекловидном теле, ни в сыворотке относительно группы сравнения. Возможное объяснение заключается в том, что при фиброзировании тканей явный ангиогенез уже может не наблюдаться. В сыворотке крови пациентов этой же группы имелись повышенные уровни MMP-3 ($p=0,01$) и MMP-15 ($p=0,02$),

что может являться предиктивным показателем возможных осложнений в виде формирования эпиретинальных мембран у пациентов с отслойкой сетчатки без другой патологии.

Группа пациентов с РОС без ПВР была проанализирована по числу разрывов, их расположению и высоте отслойки. Максимальное число повреждений было 4, в двух случаях разрывы были множественными. Чаще они наблюдались на средней и крайней периферии. Высота отслоек колебалась от 1,73 мм до 11,7 мм. В ходе работы установлено, что во всех группах отсутствует явная зависимость между уровнями биохимических показателей и высотой отслойки, количеством и размерами разрывов.

Заключение. На ранних стадиях о возможном развитии пролиферативных витреоретинальных процессов при регматогенной отслойке сетчатки могут свидетельствовать пониженная концентрация MMP-9 и вместе с ней тенденция к повышению содержания свободных рецепторов VEGFR-2 в стекловидном теле.

При диабетической ретинопатии отмечена повышенная активность альдегиддегидрогеназы (ALDH1A1) как в сыворотке крови, так и в стекловидном теле.

При пролиферативных стадиях заболеваний с уже сформировавшимися фиброзными изменениями свою активность в витреальных образцах проявили фактор роста фибробластов (bFGF/FGF2) в сторону снижения, MMP-15 – в сторону повышения. В сыворотке крови при этом повышены уровни матриксных металлопротеиназ, особенно MMP-15.

Во всех группах не выявлено зависимости между уровнями биохимических показателей и высотой отслойки, количеством и размерами разрывов.

Информация о внедрении результатов исследования. По результатам настоящего исследования опубликовано 2 статьи в сборниках материалов, 1 тезисы докладов, получен 1 акт внедрения в образовательный процесс (кафедра глазных болезней УО БГМУ), 3 акта внедрения в лечебный процесс (отделения микрохирургии №1 и №2 УЗ «3 ГКБ имени Е. В. Клумова», Минский городской офтальмологический консультативно-диагностический центр).

Литература

1. Kwon, O. W. Retinal detachment and proliferative vitreoretinopathy / O. W. Kwon, M. I. Roh, J. H. Song // Retinal pharmacotherapy. – 2010. – № 408. – P. 147-151.
2. Biomarkers for PVR in rhegmatogenous retinal detachment / S. Zandi, I. B. Pfister, P. G. Traine et al. // PLoS ONE. – 2019. Apr 3. doi: 0.1371/journal.pone.0214674
3. Identification of VEGF- independent cytokines in proliferative diabetic retinopathy vitreous / J. L. Bromberg-White, L. Glazer, R. Downer et al. // Investigative Ophthalmology & Visual Science. – 2013. – Vol. 54. – P. 6472-6480.
4. Хирургическое лечение регматогенной отслойки сетчатки / А.А. Далидович, Л. Н. Марченко, Т. С. Стальмашко и др. // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики. – 2020. – Вып. 10. – С. 254-259.