

АНАЛИЗ СВЯЗИ СИСТЕМНОГО УРОВНЯ ЭНДОТЕЛИНА, ФАКТОРОВ ГИПОКСИИ И РЕЗУЛЬТАТОВ АНТИ-VEGF ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕТИНАЛЬНЫМИ ВЕНОЗНЫМИ ОККЛЮЗИЯМИ

*Национальный Центр Офтальмологии имени акад. Зарифы Алиевой, г.Баку, Азербайджан
ФГБНУ «НИИ глазных болезней» РАМН, г.Москва, Россия**

Ключевые слова: эндотелин-1, факторы гипоксии, анти-VEGF

Распространенность ретинальных венозных окклюзий (РВО) составляет 1,6% среди лиц старше 49 лет, и примерно 16,4 миллиона взрослого населения во всем мире имеют РВО, среди них у 13,9 миллионов окклюзия ветвей ЦВС, у 2,5 миллионов – окклюзия ЦВС [The Blue Mountains Eye Study, 2006]. Согласно исследованиям, проведенным в Азербайджане до 1995 года, сотрудниками нейрососудистого отделения НИИ глазных болезней имени акад. Зарифы Алиевой и опубликованным в монографии под руководством проф. Г.М. Несруллаевой, за исследуемый период было выявлено 2055 больных с сосудистыми заболеваниями глаз, что составляло 18,8% случаев с острыми нарушениями кровообращения сетчатки и зрительного нерва. Из них острое нарушение артериального кровообращения – 16,3%, РВО – 68,8%, и 14,9% приходилось на острые сосудистые нарушения зрительного нерва [1].

Этиология развития РВО на сегодняшний день неизвестна. Одним из часто встречающихся осложнений ретинальных венозных окклюзий признан макулярный отек (МО) [2, 3]. Именно развитие МО приводит к выраженному снижению остроты зрения [4, 5, 6].

Одним из ключевых факторов в патогенезе развития МО является VEGF. В 2009 году были опубликованы результаты 2-х мультицентровых рандомизированных исследований интравитреального применения анти-VEGF препарата – ранибизумаб («Луцентис») в лечении МО на фоне окклюзии центральной вены сетчатки (ОЦВС) (CRUISE) и окклюзии ветви центральной вены сетчатки (ОВЦВС) (BRAVO), свидетельствующие о его эффективности [7, 8, 9].

Основной проблемой в лечении диффузного макулярного отека является сложность прогнозирования повышения остроты зрения, связанного с полной резорбцией интратретинальной жидкости, при сочетании МО с ишемией сетчатки [9, 10].

Одним из факторов риска развития заболевания является эндотелиальная дисфункция (ЭД) [11], которая ведет к нарушению целостности сосудистой стенки, повышению ее проницаемости и выхода компонентов крови в межклеточное пространство. ЭД развивается при нарушении динамического равновесия ряда разнонаправленных процессов: тонуса сосудов (вазодилатация/вазоконстрикция); анатомического строения и ремоделирования сосудов; местного воспаления; процессов гемостаза и тромболизиса [12, 13].

Маркер ЭД – эндотелин-1 (ЭТ-1) способствует развитию ретинальной ишемии [14, 15, 16].

В тканях глаза человека эндотелин выявляется в хориоидеи, сосудах сетчатки, РПЭ и зрительном нерве. В физиологических концентрациях ЭТ-1 действует на эндотелиальные рецепторы, вызывая высвобождение факторов релаксации, а в более высоких – активирует рецепторы на гладкомышечных клетках, стимулируя стойкую вазоконстрикцию.

Еще одним маркером ЭД, приводящим к ишемии, может считаться гипоксией индуцированный фактор-1 (HIF-1). HIF-1 – транскрипционный фактор, обеспечивающий повышение экспрессии VEGF и рецепторов VEGF в ответ на гипоксию [6].

Роль эндотелина-1 и гипоксией индуцированных факторов (HIF1 α , HIF 2 α) в развитии РВО, а также влияние данных факторов ЭД на результаты лечения макулярного отека не известны.

Цель – провести анализ связи системного уровня эндотелина 1 и факторов гипоксии с результатами анти-VEGF терапии у пациентов макулярным отеком, развившемся на фоне ретинальных венозных окклюзий

Материал и методы

Исследование включало 94 пациента (94 глаза) с ретинальными венозными окклюзиями и макулярным отеком. Для лечения макулярного отека применяли препарат ранибизумаб (Луцентис) 0,05 мл (0,5 мг) производства компании Novartis (Швейцария). Режим введения препарата – по требованию (при наличии макулярного отека).

В случае отсутствия положительной динамики (уменьшения толщины сетчатки или ухудшения зрительных функций) происходила смена препарата.

Рецидивом макулярного отека считали появление МО после его полной резорбции и ремиссии не менее 3-х месяцев.

Критерии включения: наличие ОЦВС или ее ветвей, МО длительностью от 1 до 12 месяцев, МКОЗ $\geq 0,1$, МКОЗ ниже 0,5 или с выраженным снижением МКОЗ более чем на 2 строчки за одну неделю, за счет нарастания макулярного отека. Отсутствие противопоказаний к вводимому препарату.

Критерии исключения: неспособность соблюдать требования исследования и проходить процедуры исследования, любой тип прогрессирующего, тяжёлого или нестабильного заболевания, наличие в анамнезе злокачественных заболеваний любых систем органов, наличие инсульта в анамнезе, наличие ВМД, или других заболеваний сетчатки в анамнезе, невозможность получения фотографий глазного дна, изображений ОКТ и флуоресцентных ангиограмм должного качества для проведения анализа, наличие некомпенсированной глаукомы, интраокулярные хирургические вмешательства на исследуемом глазу за последние 3 месяца, витреоретинальные операции на исследуемом глазу в анамнезе, любые глазные заболевания, кроме МО, которые могут повлиять на изменение остроты зрения и анализ результатов.

Всем пациентам проводили стандартное офтальмологическое обследование. Исследования проводили ежемесячно на протяжении 24 месяцев. Специальные методы обследования включали: ФАГ, ОКТ, А-ОКТ.

ФАГ проводили стандартным методом на фундус-камере FF 450 plus (ФФ 450 плюс) «Карл Цейс» (Германия) с встроенной цифровой камерой и Heidelberg Retinal Angiograph 2 (Германия). В качестве контрастного вещества применяли 10 % флуоресцеин натрия производства фирмы «Новартис» (Швейцария). Исследование проводили до лечения и затем каждые 6 месяцев на протяжении 24 месяцев.

ОКТ проводили всем пациентам на томографе Spectralis Cirrus HD 500 (Carl Zeiss Meditec, Германия) и Spectralis OCT («Heidelberg Engineering», Германия). Мониторинг результатов лечения проводили ежемесячно на протяжении 24 месяцев. Сканирование проводилось по программе определения центрального макулярного объема с 25 сканами. Для анализа толщины макулы в различных отделах мы использовали следующие параметры: центральную толщину сетчатки в макулярной зоне (ЦТС), а также общий макулярный объем (ОМО).

А-ОКТ проводили всем пациентам с помощью оптического когерентного томографа RTVue XR Avanti (Optovue, США в режиме Angio Retina). Реализованный в томографе RtVue xR Avanti способ А-ОКТ с помощью SSADA алгоритма основан на анализе разницы (т.е. так называемой декорреляции) последовательных ОКТ сканов. В данном исследовании измерения проводились на зонах сканирования 3x3 и 6x6 мм. Оценивали площадь перфузируемых сосудов (Flow Area, мм²) в выбранном слое сканирования, попадающих в измеряемую зону, ограниченную окружностью определённого радиуса. Исследования индекса кровотока (Index) проводились для сравнения на участках сетчатки различной площади в зонах, ограниченных окружностью радиусом (R) 1,25 мм; 1,47 мм и 3,0 мм. Сравнивали два режима отсечения шумов: амплитудой отсечения 0,05 более чувствительный (для изучения мелких капилляров) и амплитудой отсечения 0,07 отсекающий как «шум», так и мелкие капилляры, однако позволяющий детально изучить крупную капиллярную сеть. У всех пациентов сканирование проводилось в макулярной зоне с центральной фиксацией взгляда пациента.

Лабораторные методы исследования: проводилось определение уровня ЭТ-1 и гипоксией индуцируемых факторов (HIF1a, HIF2a) человека методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови (ELISA).

Математическую и статистическую обработку полученных в ходе исследований данных проводили с использованием стандартных пакетов программ (Excel; SPSS 20.0).

В работе с пациентами соблюдали этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki).

Результаты и их обсуждение

Было выполнено от 1 до 8-ми ИВВ за 24 месяца, в среднем 3,77. За первый год наблюдения в среднем было выполнено от 4 до 6 инъекций, за второй год – от 2 до 4 инъекций. Чаще всего было выполнено 3 или 6 ИВВ. После начала ИВВ ранибизумаба острота зрения значительно повысилась уже после первой инъекции с $0,26 \pm 0,02$ до $0,42 \pm 0,02$, через 24 месяца острота зрения составила $0,51 \pm 0,03$, за счет частичной резорбции макулярного отека с $603,30 \pm 20,0$ до $279,0 \pm 4,0$ мкм. Стабилизацию процесса отмечали через 5 месяцев после начала лечения.

В исследовании BRAVO среднее число инъекций ранибизумаба 0,5 мг за 12-месячный период составило 8,4, а прибавка по остроте зрения +18,3 буквы по системе EDTRS, уменьшение отека – 345,2 мкм. В исследовании CRUISE - 8,9 инъекции, улучшение остроты зрения +14,9 буквы, за счет купирования МО

на 452,3 мкм. При меньшем количестве инъекций, в нашем исследовании, улучшение остроты зрения, в среднем на 3,5 строчки, и уменьшение макулярного отека, в среднем, на 324 мкм было сопоставимо с полученными в исследованиях BRAVO и CRUISE. Вероятнее всего это связано с тем, что используемый нами режим PRN (по требованию), более комплаентен, персонифицирован, чем фиксированный режим, использованный в рандомизированных клинических исследованиях.

Таблица 1

Корреляционный анализ показателей ЭД с функциональными и морфометрическими показателями

Показатель	Эндотелин крови	Фактор гипоксии 1
Острота зрения до начала лечения	K= -0,323* p= 0,034	K= -0,336* p= 0,023
Острота зрения после лечения (24 месяца)	K= -0,384* p= 0,011	K= -0,345* p= 0,019
Толщина сетчатки в МЗ до лечения	K=0,119 p=0,458	K=0,187 p= 0,224
Толщина сетчатки в МЗ после лечения(24 месяца)	K=0,247 p=0,129	K= 0,011 p= 0,943
Объем сетчатки до лечения	K= 0,037 p= 0,820	K= 0,063 p = 0,685
Объем сетчатки после лечения (24 месяца)	K=0,451** p=0,004	K= 0,332* p=0,031
Количество инъекций анти-VEGF препарата	K= -0,190 p= 0,218	K= -0,369 p=0,11

Выявлена обратная корреляционная связь между остротой зрения как до лечения, так и после лечения и уровнями ЭТ-1 и HIF1 α . Более выраженная, прямая корреляционная связь определена между объемом сетчатки после лечения и уровнем ЭТ-1 (K=0,451, p=0,004). Прямая корреляционная связь определена между объемом сетчатки после лечения и уровнем с HIF1 α (K=0,332, p=0,031). Tab 1. Гипоксия приводит к увеличению транскрипционного фактора, такого как гипоксией-индуцируемый фактор-1 альфа (HIF-1-альфа). Что, в свою очередь, приводит к усилению экспрессии некоторых генов, таких как эритропоэтин, фактор роста эндотелия сосудов(VEGF) и ЭТ-1. Также состояние гипоксии в организме может увеличить уровень ЭТ-1 в циркулирующей крови и, как следствие, вызвать вторичную сосудистую дисрегуляцию в глазах [17-22]. В работе 2016 года, под руководством профессора Фламмера, было обнаружено, что лишь у некоторых пациентов с РВО происходит подъем уровня плазменного эндотелина [23]. В его исследование, в отличие от нашего не были включены пациенты с ишемическим типом РВО, что и объясняет полученные данные. Таким образом, как показано в таблице 1, чем выше эндотелин и HIF, тем ниже острота зрения до и после лечения и тем больше величина МО. Уменьшение остроты зрения на фоне повышения толщины сетчатки происходит за счет вазоконструктивного эффекта данных цитокинов и, возможно, гипоксии и ишемии макулы. Для подтверждения данной гипотезы мы провели обследования макулярной зоны, для выявления ишемии.

Самым современным и чувствительным методом визуализации ишемии макулы на сегодняшний день является А-ОКТ [4]. С помощью А-ОКТ удастся фиксировать среднее и внутреннее сосудистые сплетения, в то время как ФАГ демонстрирует только поверхностную сосудистую сеть.

При проведении корреляционного анализа была выявлена прямая корреляционная зависимость между остротой зрения и степенью перфузии макулярной зоны при оценке зоны сканирования 6x6 мм. Наименьшая погрешность измерения отмечена при наибольшей зоне и радиусе сканирования. Уровень отсеечения амплитуды «шумов» на полученные результаты не влиял. Таким образом, снижение МКОЗ связано с гипоперфузией фовеальной зоны в радиусе 6x6 мм, а не меньшего радиуса 3x3 мм. При сравнении перфузии по группам, статистически достоверные изменения были обнаружены вне зависимости от размера зоны сканирования и радиуса исследуемой области. Наименьшей перфузией (Flow Area) характеризовались пациенты с ишемическим типом ОЦВС (таб.2). Разница между пациентами с ишемическим и не ишемическим типом ОВЦВС отмечалась только при малой зоне сканирования (3x3 мм), что наглядно показано в таблице 2.

Показатели перфузии у пациентов с ОВЦВС

Размер зоны сканирования (мм)	Flow	ОЦВС	ОВЦВС (ишемический тип)	ОВЦВС (неишемический тип)
3x3	R1.25_0,05	1,94±0,33*	2,21±0,28***	2,87±0,17*/***
	R1.25_0,07	1,27±0,21*	1,48±0,24	2,09±0,13*
	R1.47_0,05	2,77±0,40*	3,04±0,44***	4,11±0,23*/***
	R1.47_0,07	1,77±0,32*	2,11±0,34***	3,0±0,19*/***
6x6	R1.25_0,05	1,65±0,37*	2,26±0,30	2,67±0,06*
	R1.25_0,07	1,08±0,23*	1,49±0,20	1,74±0,06*
	R3.0_0,05	9,34±2,30*	14,03±1,22	9,93±0,56*
	R3.0_0,07	5,91±1,55*	8,82±1,14	9,92±0,56

* $p \leq 0,05$ между группами ОЦВС и ОВЦВС (не ишемический тип)

** $p \leq 0,05$ между группами ОЦВС и ОВЦВС (ишемический тип)

*** $p \leq 0,05$ между группами ОВЦВС (не ишемический тип) и ОВЦВС (ишемический тип)

Анализ А-ОКТ в сопоставлении с ФАГ показал высокую частоту встречаемости микроваскулярных аномалий у пациентов с РВО. Макулярная ишемия при РВО начинает свое развитие в глубоких слоях сетчатки, что затрудняет ее раннюю диагностику при использовании ФАГ, но она хорошо визуализируется при А-ОКТ. Таким образом, А-ОКТ, в основе которой лежит алгоритм декорреляционной амплитудной ангиографии с разделением спектра, является высокоинформативным методом диагностики, позволяет обнаружить нарушения перфузии во всех сосудистых слоях центральной зоны сетчатки и выявить микроваскулярные аномалии у пациентов с РВО, и может быть сопоставима с ФАГ.

Проведен корреляционный анализ показателей А-ОКТ с маркерами эндотелиальной дисфункции. Анализ проведен с использованием коэффициента корреляции Пирсона. Выявлена обратная корреляционная зависимость между уровнем ЭТ-1 и (Flow Area) площадью перфузируемых сосудов в зонах сканирования 3x3 и 6x6, при уровне отсечения «шумов» 0,05 и 0,07 и радиусе сканирования 1,25 мм и 1,47 мм. Выявлена обратная корреляционная зависимость между уровнем ЭТ-1 и индексом кровотока (Index) в зонах сканирования 3x3 и 6x6, при уровне отсечения «шумов» 0,05 и 0,07 и радиусе сканирования 1,25 мм и 1,47 мм. Выявлена обратная корреляционная зависимость между уровнем HIF2 α , индексом кровотока и площадью перфузируемых сосудов при зоне сканирования 3x3 и радиусе сканирования 1,25 мм уровне отсечения шумов 0,07, и в зоне сканирования 3x3 и радиусе 1,47 мм при уровне отсечения шумов 0,05.

Таким образом, было показано, что на фоне плазменного повышения эндотелина 1 и HIF1 развивается ишемия макулярной зоны, ведущая к макулярному отеку и снижению остроты зрения не только до лечения (за счет МО и ишемии), но и после лечения (за счет ишемии), поскольку ИВВ ранибизумаба приводят к резорбции интра- и субретинальной жидкости, но не влияют на ишемию макулы.

Выводы:

1. Впервые, на достаточном клиническом материале 94 пациентов, 94 глаз с ретинальными венозными окклюзиями и макулярным отеком, проанализировано влияние основных паттернов эндотелиальной сосудистой дисфункции (эндотелина и гипоксией индуцированный фактор) на результаты анти- VEGF терапии. Доказана связь между уровнем эндотелина-1, площадью перфузируемых сосудов и индексом кровотока в макулярной зоне.
2. Выявлена обратная корреляционная зависимость между уровнем эндотелина-1 и площадью перфузируемых сосудов (от $K = -0,668$, $p = 0,013$ до $K = -0,583$, $p = 0,029$ при различных программах сканирования). Выявлена обратная корреляционная зависимость между уровнем эндотелина-1 и индексом кровотока (от $K = -0,710$, $p = 0,010$ до $K = -0,538$, $p = 0,047$ при различных программах сканирования). Выявлена обратная корреляционная зависимость между уровнем HIF2 α , и площадью перфузируемых сосудов (от $K = -0,610$, $p = 0,035$ до $K = -0,586$, $p = 0,045$ при различных программах сканирования). Выявлена обратная корреляционная зависимость между уровнем HIF2 α и индексом кровотока ($K = -0,627$, $p = 0,022$).
3. Выявлена обратная корреляционная связь уровня ЭТ-1 и остроты зрения до лечения ($K = -0,323$, $p = 0,034$) и после лечения ($K = -0,384$, $p = 0,011$), так и уровня HIF1 α и остроты зрения до лечения ($K = -0,336$, $p = 0,023$) и после лечения ($K = -0,345$, $p = 0,019$).

ЛИТЕРАТУРА:

1. Несруллаева Г.М. Острые сосудистые расстройства сетчатки и зрительного нерва. Баку: Тебиб, 2000, 128 с.
2. Нуриева Н.М. Окклюзия вен сетчатки (особенности этиопатогенеза, клиники и диагностики) // *Oftalmologiya*, Баку, 2014, №3(16), с.115-124.
3. Нуриева Н.М. Современный взгляд на проблему терапии пациентов с ретинальными венозными окклюзиями. // *Oftalmologiya*, Баку, 2015, №3(19), с.136-140.
4. Coscas G., Loewenstein A., Augustin A. et al. Management of Retinal Vein Occlusion – Consensus Document // *Ophthalmologica*, 2011, v.226, p.4–28.
5. Шеланкова А.В., Михайлова М.А., Андреева И.В. и др. Эффективность антиангиогенной терапии у пациентов с макулярным отеком вследствие окклюзии центральной вены сетчатки // *Современные технологии в офтальмологии*, 2015, №3, с.184-186.
6. Majmundar A.J., Wong W.J., Simon M.C. Hypoxia-inducible factors and the response to hypoxic stress // *Mol. Cell.*, 2010, v.40, p.294–309.
7. Brown D.M., Campochiaro P.A., Singh R.P. et al. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion (CRUISE): Six-month primary end point results of a phase III study // *Ophthalmology*, 2010, №117, p.1124-1133.
8. Campochiaro P.A. Safety and efficacy of intravitreal ranibizumab (Lucentis) in patients with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. The BRAVO Study / Paper presented at The American Society of Retina Specialists Retina Congress, October 4, 2009, New York.
9. Campochiaro P.A., Heier J.S., Feiner L. et al. for the BRAVO Investigators. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 1.Six-month primary end point results of a phase III study // *Ophthalmology*, 2010, №117, p.1102–1112
10. Noma H., Funatsu H., Mimura T. et al. Role of soluble vascular endothelial growth factor receptor-2 in macular oedema with central retinal vein occlusion // *Br. J. Ophthalmol.*, 2011, v.95, p.788–792.
11. Campochiaro P.A. Molecular pathogenesis of retinal and choroidal vascular diseases // *Prog. Retin. Eye Res.*, 2015, №49, p.67–81.
12. Астахов Ю.С., Тульцева С.Н. Окклюзии вен сетчатки (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение). М.: Эко-Вектор, 2010, 112 с.
13. Нероев В.В., Танковский В.Э., Григорьев А.В. и др. Влияние интравитреального введения бевацизумаба на агрегацию тромбоцитов у больных с тромбозом вен сетчатки, протекающим на фоне ангиита // *Вестник ОГУ, М.*, 2013, №4 (153), с.87.
14. Kida T., Flammer J., Oku H. et al. Suppressed endothelin-1 by anti-VEGF therapy is important for patients with BRVO-related macular edema to improve their vision // *EPMA J.*, 2016, v.24, v.7(1), p.18.
15. Stangos A.N., Petropoulos I.K., Pournaras J.A. et al. The vasodilatory effect of juxta-arteriolar microinjection of endothelin-A receptor inhibitor in healthy and acute branch retinal vein occlusion minipig retinas // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2010, v.51, p.2185–90.
16. Salvatore S., Vingolo E.M. Endothelin-1 role in human eye: a review // *J. Ophthalmol.*, 2010, p.354645.
17. BRAVO // *Ophthalmology*, 2010, v.117(6), p.1102–1112.
18. CRUISE // *Ophthalmology*, 2010, v.117(6), p.1124–1133.
19. Koyama Y., Hayashi M., Nagae R. et al. Endothelin-1 increases the expression of VEGF-R1/Flt-1 receptors in rat cultured astrocytes through ETB receptors // *J. neurochem.*, 2014, v.130(6), p.759–769.
20. Anggrahini D. W., Emoto N., Nakayama K. et al. Vascular endothelial cell-derived endothelin-1 mediates vascular inflammation and neointima formation following blood flow cessation // *Cardiovasc. Research.*, 2009, v.82(1), p.143–151.
21. Faller D.V. Endothelial cell responses to hypoxic stress // *Clin. and Experim. Pharmacol. and Physiol.*, 1999, v.26(1), p.74–84.
22. Stone J., Itin A., Alon T. et al. Development of retinal vasculature is mediated by hypoxia-induced vascular endothelial growth factor (VEGF) expression by neuroglia // *J. Neuroscience*, 1995, v.15(7-1), p.4738–4747.
23. Kida T., Flammer J., Oku H. et al. Suppressed endothelin-1 by anti-VEGF therapy is important for patients with BRVO-related macular edema to improve their vision // *EPMA J.*, 2016, v.7(1-18).

SİSTEM ENDOTELİN SƏVİYYƏSİ, HİPOKSİYA AMİLLƏRİ VƏ ANTI-VEGF TERAPİYA NƏTİCƏLƏRİ ARASINDA ƏLAQƏNİN TƏHLİLİ

*Akad. Zərifə Əliyeva adına Milli Oftalmologiya Mərkəzi, Bakı şəh., Azərbaycan
FDBEM "ET göz xəstəlikləri institutu" RTEA, Moskva şəh., Rusiya**

Açar sözlər: *endotelin-1, hipoksiya amilləri, anti-VEGF terapiya*

XÜLASƏ

Məqsəd – endotelin-1 (ET-1) səviyyəsinin və hipoksiya amillərinin anti-VEGF terapiya nəticələri ilə əlaqəsinin təhlilini aparmaq.

Material və metodlar

Tədqiqata retinal venoz okklyuziya və makulyar ödem ilə 94 pasiyent (94 göz) daxil edilmişdir. Makulyar ödemin müalicəsi üçün Novartis kompaniyasının istehsalı olan (İsveçrə) 0,05 ml (0,5 mq) ranibizumab (Lusentis) preparatı istifadə edilmişdir.

Bütün pasiyentlərə ənənəvi oftalmoloji, həmçinin FAQ, OKT, A-OKT ibarət xüsusi müayinə metodları aparılmışdır.

İmmunofərment analiz metodu (ELISA) ilə insanın qan zərdabında ET-1 səviyyəsinin və hipoksiya ilə induksiya edilmiş amillərin (HIF1a, HIF2a) təyini aparılmışdır.

Nəticə

Tədqiqat müalicədən əvvəl və hər 6 ay 24 ay ərzində aparılmışdır. Bu müddət ərzində 1-8, orta hesabla 3,77 İVV yerinə yetirilmişdir. Müşahidənin birinci ili ərzində 4-6 inyeksiya, ikinci ildə 2-4 inyeksiya yerinə yetirilmişdir. Daha çox 3 və ya 6 İVV aparılmışdır. Ranibizumab inyeksiyasından sonra makulyar ödemin hissəvi rezorbsiyası hesabına artıq birinci dəfədən görmə itiliyi əhəmiyyətli dərəcədə yüksəlmişdir. Prosesin sabitləşməsi müalicə başlayandan 5 ay sonra qeyd olunmuşdur

Yekun:

1. Anti-VEGF terapiya nəticələrinə endotelial damar disfunksiyasının əsas patternlərinin (endotelin və hipoksiya ilə induksiya edilmiş amilin) təsiri təhlil edilmişdir. Makulyar zonada endotelin-1 səviyyəsi, perfuziya edilmiş damarlar sahəsi və qan axını əmsalı arasında əlaqənin olması təsdiq edilmişdir.
2. Endotelin-1 səviyyəsi və perfuziya edilmiş damarlar sahəsi arasında əks qarşılıqlı korrelyasiya asılılığı, endotelin-1 səviyyəsi və qan axını əmsalı arasında korrelyasiya asılılığı, HIF2a səviyyəsi və perfuziya edilmiş damarlar sahəsi arasında əks korrelyasiya asılılığı aşkar edilmişdir.
3. Müalicədən əvvəl və sonra ET-1 səviyyəsi və görmə itiliyi arasında əks korrelyasiya əlaqəsi aşkar edilmişdir.

Kasımov E.M., Nuriyeva N.M., Budzinskaya M.V.*, Şelankova A.V.*, Andreyeva İ.V.*

ANALYSIS OF THE SYSTEMIC LEVEL OF ENDOTHELIN, HYPOXIA FACTORS AND THE RESULTS OF ANTI-VEGF THERAPY IN PATIENTS WITH RETINAL VENOUS OCCLUSIONS

*National Centre of Ophthalmology named after acad. Zarifa Aliyeva, Baku, Azerbaijan
FSBSB "Research Institute of Eye Diseases", RAMS, Moscow, Russia**

Key words: *endothelin-1, hypoxia factors, anti-VEGF therapy*

SUMMARY

Aim – analysis of the relationship between the systemic level of endothelin-1 and hypoxia factors with the results of anti-VEGF therapy.

Material and methods

The study included 94 patients (94 eyes) with retinal venous occlusions and macular edema. For the treatment of macular edema there was used ranibizumab (Lucentis) 0.05 ml (0.5 mg) Novartis (Switzerland).

All patients underwent a standard ophthalmological examination and also the special examination methods including FAG, OCT, A-OCT.

The level of ET-1 and the hypoxia of inducible factors (HIF1a, HIF2a) were determined by ELISA (serum immunoassay).

Results

The study was performed before treatment and then every 6 months for 24 months. It was performed from 1 to 8 IVI for 24 months, an average of 3.77. During the first year of follow-up an average of 4 to 6 injections were performed, in the second year from 2 to 4 injections. Most often 3 or 6 IVIs were performed. After the onset of the ranibizumab IVI visual acuity significantly increased after the first injection due to the partial resorption of the macular edema. Stabilization of the process was noted in 5 months after the starting of treatment.

Conclusions:

1. The influence of the main patterns of endothelial vascular dysfunction (endothelin and hypoxia induced factor) on the results of anti-VEGF therapy was analysed. The relationship between the level of endothelin-1, the area of perfused vessels and the index of blood flow in the macular zone was proved.
2. An inverse correlation between the endothelin-1 level and the perfused vessels area was revealed, the correlation between endothelin-1 level and the blood flow index and the inverse correlation between the level of HIF2 α , and the area of perfused vessels was revealed.
3. Reverse correlation between the level of ET-1 and visual acuity before and after treatment was revealed.

Для корреспонденции:

*Нуриева Нурана Мамед кызы, старший лаборант отдела глазных осложнений сахарного диабета и витреоретинальной хирургии Национального Центра Офтальмологии имени академика Зарифы Алиевой
Тел.: (99412) 569-09-07, (99412) 569-09-47*

Адрес: AZ1114, г.Баку, ул. Джавадхана, 32/15

Email: administrator@eye.az : www.eye.az