

Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Южно-Уральский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

Кузнецов Андрей Александрович

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ  
ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ  
НЕОВАСКУЛЯРНОЙ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ  
И КАТАРАКТЫ**

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

14.01.07 – глазные болезни

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Зурочка Александр Владимирович,  
доктор медицинских наук, профессор;

Дроздова Елена Александровна,  
доктор медицинских наук, доцент

Екатеринбург – 2021

**СОДЕРЖАНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	14
1.1. Клинико-эпидемиологические аспекты возрастной макулярной дегенерации и катаракты .....	14
1.2. Факоэмульсификация катаракты в эру анти-VEGF терапии.....	17
1.3. Иммунная система глаза .....	19
1.4. Цитокиновый профиль внутриглазной и слезной жидкости при возрастной макулярной дегенерации и катаракте .....	24
1.5. Современные препараты для лечения патологической неоваскуляризации глаза.....	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	34
2.1. Дизайн исследования.....	34
2.2. Методы исследования.....	41
2.2.1. Исследование локальной продукции (во влаге передней камеры глаза и слезной жидкости) цитокинов различного биологического действия .....	42
2.2.2. Методы оценки офтальмологического статуса .....	44
2.2.2.1. Визометрия .....	44
2.2.2.2. Тонометрия.....	44
2.2.2.3. Биомикроскопия .....	45
2.2.2.4. Офтальмоскопия .....	45
2.2.2.5. Оптическая когерентная томография .....	46
2.2.3. Статистические методы.....	46

ГЛАВА 3. ТЕЧЕНИЕ НЕОВАСКУЛЯРНОЙ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ И КАТАРАКТЫ В ДИНАМИКЕ ФАКОЭМУЛЬСИФИКАЦИИ КАТАРАКТЫ С ИМПЛАНТАЦИЕЙ ИНТРАОКУЛЯРНОЙ ЛИНЗЫ И ИНТРАВИТРЕАЛЬНЫМ ВВЕДЕНИЕМ ИНГИБИТОРОВ АНГИОГЕНЕЗА.....	48
3.1. Характеристика офтальмологического статуса пациентов, включенных в исследование .....	48
3.2. Оценка влияния одномоментной факоемульсификации катаракты с имплантацией интраокулярной линзы и интравитреальным введением ингибиторов ангиогенеза на морфометрические параметры макулярной области у лиц с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией .....	53
ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЕКРЕТОРНОГО ИММУНИТЕТА ГЛАЗА В ДИНАМИКЕ КОМБИНИРОВАННОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ И КАТАРАКТЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИНГИБИТОРОВ АНГИОГЕНЕЗА.....	62
4.1. Оценка иммунологических показателей секреторного иммунитета глаза при сочетанной патологии – неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации и катаракте .....	63
4.2. Изучение динамики цитокинового спектра после факоемульсификации катаракты с имплантацией интраокулярной линзы и интравитреальным введением ингибиторов ангиогенеза.....	75
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	84
ВЫВОДЫ.....	102
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	104
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	105
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	107

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования**

По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к ведущим причинам слепоты в мире относятся катаракта, глаукома и возрастная макулярная дегенерация (ВМД) [166]. Последняя (H35.3 по МКБ-10) является ведущей причиной необратимого нарушения зрения [10, 61, 86, 166], поражает 10–13% лиц старше 65 лет в России и странах Европы [110, 177]. ВМД является важной медицинской и социальноэкономической проблемой во всем мире; с учетом увеличения продолжительности жизни, а также возрастающего негативного влияния таких факторов риска, как атеросклероз, ожирение и курение, ожидается, что ее распространенность как минимум удвоится к 2020 году [177, 180]. По данным «Исследования глобального бремени заболеваний 2010» (Global Burden of Disease Study 2010), наблюдается 160%-й экспоненциальный рост количества лет, проживаемых с потерей трудоспособности вследствие снижения зрения в связи с ВМД, что подтверждает высокую социально-экономическую значимость заболевания [193]. Наряду с ВМД возрастная катаракта (H25.0 по МКБ-10) является одной из основных причин нарушений зрения в мире: на ее долю, по данным ВОЗ, приходится 47,8% случаев снижения остроты зрения [166]. При этом ее частота нарастает с возрастом: так, по данным финского популяционного исследования, частота катаракты значительно увеличивается по мере старения человека ( $p < 0,001$ ) от 2% у пациентов до 65 лет до 67% у пациентов старше 85 лет [127]. По данным уже упомянутого «Исследования глобального бремени заболеваний 2010», из 32,4 млн случаев слепоты и 191 млн нарушений зрения катаракта является причиной 10,8 млн (33,4%) случаев слепоты и 35,1 млн (18,4%) – умеренного и тяжелого нарушения зрения [113]. Эти значения были ниже в странах с высоким уровнем дохода (менее 15%) и выше (более 40%) – в Южной и Юго-Восточной Азии и Океании.

Катаракта и ВМД не взаимосвязаны напрямую, но характеризуются наличием общих факторов риска, таких как возраст, курение, сердечно-сосудистые заболевания. Учитывая нарастание частоты встречаемости обеих патологий с возрастом, можно предположить, что они могут развиваться параллельно у одного пациента довольно часто [187]. Так, например, было показано, что в Дании сочетанная патология обуславливает нарушение зрения у 74% пациентов в возрасте старше 65 лет [70].

Прогресс в диагностике и лечении ВМД, основанный на достижениях современной медицины, привел к значительному сдвигу парадигмы в лечении неоваскулярной ВМД, которая клинически представляет собой наибольшую угрозу для зрения и характеризуется появлением новообразованных сосудов и отеком сетчатки, что и является причиной прогрессивного снижения зрения. Идентификация ключевого патогенетического фактора неоваскулярной ВМД, а именно фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), привела к открытию нового окна в терапии данной стадии ВМД [94, 186]. В основополагающих клинических исследованиях доказано, что интравитреальное ингибирование VEGF-A способно эффективно блокировать патогенетический процесс при ВМД, восстанавливать морфологию сетчатки и улучшать или сохранять ее нейросенсорные функции у большинства пациентов с неоваскулярной ВМД [69, 170]. После разрешения применения анти-VEGF фармакотерапии в мире с 2006 года отмечаются значительное снижение распространенности слепоты и нарушений зрения вследствие ВМД и фактически удаление неоваскулярной ВМД из списка неизлечимых заболеваний [72, 77, 165, 177].

С учетом частого сосуществования катаракты и ВМД у одного пациента, широкого применения катарактальной хирургии и анти-VEGF терапии в последние годы появляются работы, изучающие исходы хирургического лечения катаракты у пациентов с ВМД, а также другими заболеваниями сетчатки. В ранних исследованиях [161, 162, 190] и некоторых более поздних [104] сообщалось о развитии неоваскулярной ВМД после хирургии катаракты.

Однако другие публикации свидетельствуют об отсутствии значимого влияния хирургии катаракты на развитие и прогрессирование неоваскулярной ВМД [112, 167, 194]. Некоторые авторы пришли к выводу, что хирургия катаракты приводит к улучшению зрения у пациентов и не сопровождается появлением или ухудшением течения неоваскулярной ВМД, но в то же время по данным оптической когерентной томографии (ОКТ) у этих пациентов имеется склонность к субклиническому кистозному макулярному отеку и усилению неоваскуляризации [175]. Данные крупномасштабных исследований также противоречивы: так, в исследовании Beaver Dam Eye Study было выявлено увеличение частоты развития поздних стадий ВМД на афакичных и артификакичных глазах, но аналогичной закономерности в отношении ранних стадий ВМД за пятилетний период отмечено не было [119]. Данные другого крупномасштабного исследования, AREDS, не показали увеличения частоты развития поздних стадий ВМД после хирургии катаракты в течение 6 лет наблюдений [52, 53].

Некоторые исследователи, изучавшие лечение сочетанной патологии, говорят о том, что при адекватной антиангиогенной терапии неоваскулярной ВМД последующая хирургия катаракты не приводит к прогрессированию ВМД [187].

Таким образом, на сегодняшний день отсутствует единое представление о течении и лечении сочетанной патологии – катаракты и неоваскулярной ВМД. Изучение эффективности одномоментной фактоэмульсификации катаракты (ФЭК) с имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ) и интравитреального введения (ИВВ) анти-VEGF препарата с целью лечения ВМД является актуальной проблемой. В настоящее время на российском фармакологическом рынке зарегистрировано два препарата для интравитреального введения с целью лечения неоваскулярной ВМД: ранибизумаб и зарегистрированный несколько позже афлиберцепт. По данным различных авторов, эффективность обоих препаратов в лечении неоваскулярной ВМД сопоставима [66, 117].

В связи с вышеизложенным **целью** настоящего исследования явилась оценка цитокинового профиля жидких сред глаза и клинико-иммунологической эффективности комбинированного хирургического лечения неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации и катаракты с одномоментным интраоперационным интравитреальным введением ингибиторов ангиогенеза.

Для достижения цели исследования поставлены следующие **задачи**:

1. С использованием мультиплексного анализа изучить концентрации иммунных факторов в слезной жидкости и определить их значимость в патогенезе изучаемой патологии.

2. Оценить концентрации провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста во влаге передней камеры глаза и определить их значимость в патогенезе изучаемой патологии.

3. Определить показатели офтальмостатуса и морфометрические параметры макулы при неоваскулярной форме возрастной макулярной дегенерации и катаракте в динамике после факоэмульсификации катаракты с имплантацией интраокулярной линзы и при комбинированном лечении с введением ингибиторов ангиогенеза.

4. Оценить уровни иммунных факторов в слезной жидкости пациентов основной группы в динамике комбинированного хирургического лечения с одномоментным интраоперационным интравитреальным введением ранибизумаба.

5. Провести оценку иммунных факторов в слезной жидкости пациентов основной группы в динамике комбинированного хирургического лечения с одномоментным интраоперационным интравитреальным введением афлиберцепта.

#### **Методология и методы исследования**

Выполнено краткосрочное проспективное динамическое нерандомизированное исследование иммунных аспектов патогенеза и клинико-иммунологической эффективности применения комбинированной терапии неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации и катаракты

с применением ингибиторов неангиогенеза. Работа проведена на базе офтальмологического отделения ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница» и кафедре глазных болезней ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России в период 2013–2019 гг.

План исследования соответствовал положениям Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) последнего пересмотра (Токио, 2010) с учетом примечаний к параграфу 29, внесенных генеральной ассамблеей ВМА (Вашингтон, 2002), и был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протоколы № 10 от 09.11.2013; № 8 от 02.09.2015; № 8 от 02.10.2019). От всех пациентов получено письменное информированное согласие на использование биологического материала (слезной жидкости, влаги передней камеры глаза) в научных целях. В исследовании принимали участие 52 пациента с нВМД и катарактой, поступивших в офтальмологическое отделение ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница» для планового оперативного лечения катаракты и нВМД. Группу контроля составили 14 условно здоровых лиц (28 глаз) соответствующего возраста, показатели офтальмопатологии которых соответствуют возрастной норме.

Отбор пациентов в основную группу исследования осуществляли методом сплошной выборки с учетом критериев включения, какими являлись наличие нВМД согласно критериям классификации Международной исследовательской группы International ARM Epidemiologic Study Group (1995), принятой в Генуе (1996), и наличие центральной или незрелой катаракты II–III плотности по L. Buratto (Buratto L., 2003).

Для достижения цели и решения поставленных задач использованы клинические, иммунологические, инструментальные и статистические методы исследования.



## **Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора**

Достоверность результатов работы, правомочность основных положений и выводов основаны на достаточном числе наблюдений, полноте и широте литературного обзора, использовании современных методов статистической обработки материалов исследования с применением программ Statistica v. 10.0 for Windows и IBM SPSS Statistics 19, глубоком и аргументированном анализе полученных результатов. Достоверность результатов подтверждена актом проверки первичной документации от 11.10.2019.

Основные положения диссертации представлены в материалах XXV Всероссийской научно-практической конференции «Оренбургская конференция офтальмологов» с международным участием (Оренбург, 2014), XIII научно-практической конференции «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии – 2015» (Москва, 2015), XI Всероссийской конференции с международным участием «Иммунологические чтения в г. Челябинске» (Челябинск, 2016), XIV конференции иммунологов Урала (Челябинск, 2017), на XVI Всероссийском научном форуме с международным участием им. акад. В. И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2017).

Планирование научной работы, постановка цели и задач проведены совместно с научными руководителями: Александром Владимировичем Зурочкой, д-ром мед. наук, профессором, и Еленой Александровной Дроздовой, д-ром мед. наук, доцентом. Часть исследований выполнена совместно с сотрудниками кафедры глазных болезней ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России; мультиплексный анализ определения концентраций биологически активных веществ в слезной жидкости и влаге передней камеры глаза осуществлялся в лаборатории иммунологии воспаления ИИиФ УрО РАН (г. Екатеринбург) совместно с д-ром мед. наук В. А. Зурочкой. Выбор методов исследования, научно-информационный поиск, анализ и обобщение данных отечественной и зарубежной научной литературы, анализ

и интерпретация полученных данных, статистическая обработка, подготовка научных публикаций, написание и оформление рукописи, внедрение результатов диссертационной работы в клиническую практику учреждений здравоохранения выполнены лично автором.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Формирование возрастной макулярной дегенерации и катаракты сопровождается изменением цитокинового профиля слезной жидкости и влаги передней камеры глаза в виде повышения провоспалительного потенциала глазоассоциированной лимфоидной ткани, усиления процессов неоангиогенеза, включения саногенетических реакций на фоне изменения иммуносупрессивного фона интраокулярной среды глаза, что отвечает концепции «паравоспаления»

2. Комбинация хирургического лечения возрастной макулярной дегенерации и катаракты с применением ингибиторов ангиогенеза позволяет улучшить показатели максимальной корригированной остроты зрения и морфометрические параметры макулы, характеризующие положительное влияние ранибизумаба и афлиберцепта на течение неоваскулярной формы возрастной макулярной дегенерации.

3. Комбинированное хирургическое лечение неоваскулярной формы возрастной макулярной дегенерации и катаракты с введением ингибиторов неоангиогенеза (ранибизумаба и афлиберцепта) приводит к однотипным и однонаправленным изменениям иммунного статуса глазоассоциированной лимфоидной ткани, снижению провоспалительного потенциала и уровня патогенетически значимого фактора роста эндотелия сосудов.

### **Научная новизна работы**

В ходе исследования получены новые данные о содержании про- и противовоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста в слезной жидкости при изучаемой патологии, что отражает непосредственное участие локальной иммунной системы глаза в патогенезе данного заболевания.

Впервые изучен цитокиновый профиль влаги передней камеры глаза у лиц с неоваскулярной формой ВМД в сочетании с возрастной катарактой. Показано, что формирование сочетанной патологии – нВМД и катаракты сопровождается повышением провоспалительного потенциала глазоассоциированной лимфоидной ткани, усилением процессов неоангиогенеза, а также параллельным включением ряда саногенетических реакций на фоне изменения иммуносупрессивной интраокулярной среды глаза. Впервые выявлено, что концентрация провоспалительных цитокинов и хемокинов во влаге передней камеры глаза регистрируется на несколько порядков ниже в сравнении с аналогичными показателями в слезной жидкости здоровых и больных глаз. Однако влага передней камеры глаза у пациентов с изучаемой сочетанной патологией содержит значимо более высокие в сравнении с показателями в слезной жидкости здоровых глаз концентрации факторов роста: фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), основного фактора роста фибробластов (bFGF), гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующего фактора (GM-CSF) и низкие концентрации трансформирующего фактора роста бета (TGF- $\beta$ ).

В нашем исследовании впервые установлено, что проведение комбинированного хирургического лечения нВМД и катаракты с введением ингибиторов неоангиогенеза (ранибизумаба и афлиберцепта) в динамике через 1 месяц сопровождается однонаправленными и однотипными изменениями иммунного статуса: снижением концентраций фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), ростом уровня антиангиогенного интерферона-гамма индуцибельного белка-10 (IP-10) и противовоспалительного цитокина – интерлейкина-13 (IL-13); выраженной положительной динамикой морфометрических показателей, регистрируемой с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) сетчатки, что отражает снижение провоспалительного потенциала EALT и доказывает клинко-иммунологическую эффективность применения ингибиторов ангиогенеза в комбинированной терапии нВМД и катаракты.

Также впервые установлено, что проведение факоемульсификации катаракты с имплантацией интраокулярной линзы у пациентов с сочетанной патологией – нВМД и возрастной катарактой приводит к повышению остроты зрения и не ухудшает течение нВМД в послеоперационном периоде (31 день наблюдения). Комбинированная терапия с одномоментным интраоперационным интравитреальным введением ингибиторов ангиогенеза (ранибизумаба и афлиберцепта) приводит к положительным однотипным значимым изменениям морфометрических показателей в виде уменьшения толщины сетчатки в фовеолярной области, высоты и протяженности отслойки нейроэпителия (ОНЭ), отслойки пигментного эпителия (ОПЭ) сетчатки.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

В ходе проведенного исследования определена патогенетическая роль локальных иммунных факторов, обусловленных активацией глазоассоциированной лимфоидной ткани, в виде усиления провоспалительного потенциала, процессов неоангиогенеза с параллельным включением ряда саногенетических реакций на фоне изменения иммуносупрессивной интраокулярной среды. Полученные в диссертационном исследовании данные свидетельствуют о клинико-иммунологической эффективности применения комбинированного хирургического вмешательства с одномоментным интраоперационным интравитреальным введением ингибиторов ангиогенеза (ранибизумаба или афлиберцепта), что позволяет рекомендовать к внедрению в практическое здравоохранение данный метод терапии при сочетанной патологии – нВМД и катаракте. Полученные с помощью мультиплексного анализа данные о содержании 28 цитокинов в слезной жидкости и влаге передней камеры глаза могут служить референсными значениями при изучении данной патологии. Результаты настоящего исследования могут быть использованы в практической работе офтальмологов, а также в преподавании соответствующих разделов на теоретических и клинических кафедрах медицинских вузов.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследования внедрены в клиническую практику офтальмологического отделения ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», в учебный процесс кафедры глазных болезней ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, научно-практическую деятельность ООО «Академический инновационный научный центр» (г. Екатеринбург).

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Основные научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология, а именно пунктам 2, 3 области исследования, указанной в паспорте данной специальности.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, из них 6 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК. Общий объем публикаций – 1,08 печатного листа, авторский вклад 80,97 %.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», главы собственных исследований, заключения, выводов, списка литературы, включающего 200 источников, из них 51 отечественный и 149 зарубежных. Работа иллюстрирована 16 таблицами, 5 рисунками.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Клинико-эпидемиологические аспекты возрастной макулярной дегенерации и катаракты

Неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация на современном этапе рассматривается как мультифакторное заболевание, этиопатогенез которого сложен и в настоящее время до конца не изучен [4, 25, 27, 38, 60]. Выделяют две группы факторов риска ВМД: немодифицируемые и модифицируемые. Возраст является наиболее значимым немодифицируемым фактором риска ВМД. Частота ВМД экспоненциально нарастает по мере старения человека [80]. Данные европейского исследования свидетельствуют о том, что от ВМД страдают 3,5% пациентов в возрасте 55–59 лет и уже 17,6% – в возрасте старше 85 лет [25, 27, 38, 87, 171]. Расовая принадлежность также является немодифицируемым фактором риска ВМД: у представителей европеоидной расы данное заболевание встречается чаще, чем у азиатов, латиноамериканцев или африканцев [120, 197]. Отягощенный наследственный анамнез, а именно наличие заболевания у родственников первой линии, увеличивает риск развития ВМД в 2–3 раза [82, 88]. Некоторые современные исследования посвящены идентификации генетических факторов, связанных с патогенезом ВМД. В крупномасштабных геномных исследованиях было выявлено 34 гена, связанных с риском развития ВМД, однако лишь небольшое количество из них фактически вносит вклад в развитие заболевания. Большой вклад в повышение риска был показан для генетических вариантов, в которых происходит нарушение работы генов, ответственных за регуляцию воспаления [7, 95, 126].

Основным модифицируемым фактором риска является курение. В популяционных исследованиях было показано, что у курящих риск развития ВМД повышен в 2–4 раза в сравнении с некурящими [185, 192]. Еще одним модифицируемым фактором риска является диета: питание с низким содержанием каротиноидов или других антиоксидантов и избыточное

потребление жиров могут быть связаны с повышенным риском развития ВМД [82, 135, 180, 181]. Потребление пищи, богатой антиоксидантами, такими как лютеин, зеаксантин, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, бета-каротин, витамин С, витамин Е и цинк, может замедлить прогрессию или уменьшить риск возникновения ВМД. В недавно опубликованном метаанализе девяти исследований было показано, что физическая активность также может снижать риск развития и прогрессирования заболевания [137]. Некоторые авторы придерживаются мнения, что артериальная гипертензия также может являться фактором риска развития ВМД [121, 191].

Кроме вышеуказанных факторов риска возникновения и развития ВМД, в настоящее время большое внимание уделяют иммунологическим механизмам, участвующим в патогенезе данного заболевания [1, 11, 26, 27, 28, 32, 33, 34, 35, 90, 124, 156, 158]. Поскольку глаз является иммунологически привилегированным органом, он обладает механизмами, подавляющими иммунный ответ, что обеспечивается наличием баланса между иммунными медиаторами. При его нарушении под влиянием средовых факторов, оксидативного стресса, старения, генетических мутаций возможна активация факторов, стимулирующих иммунный ответ [12, 153]. ВМД не является типичным воспалительным заболеванием. При ВМД редко встречаются воспалительные клетки, однако и при дегенеративном, и при неоваскулярном процессе описано наличие макрофагов и активированных глиальных клеток во внутренних структурах глаза [101, 102]. Макрофаги продуцируют целый ряд провоспалительных цитокинов, включающих IL-1, IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$ , а также различные хемокины – моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (MCP-1) и IL-8 [124]. Наряду с макрофагами другими важными источниками цитокинов являются лейкоциты, эндотелиальные клетки и фибробласты. Цитокины также могут секретироваться резидентными клетками в цилиарном теле и ретинальном пигментном эпителии [20, 99, 105, 128, 140, 149]. Цитокины могут влиять

на развитие ангиогенеза при неоваскулярной ВМД как непрямым образом (через воспаление), так и напрямую, посредством про- и антиангиогенных эффектов [58, 114, 183, 195].

Развитие катаракты, так же как и ВМД, связывают с различными факторами, среди которых расовая принадлежность [9, 31], особенности питания [52, 53, 83], курение [111, 133], изменения микроэлементного состава хрусталика [184], прием лекарственных препаратов, старение организма [146] и повышенный индекс массы тела [125]. Кроме того, ряд исследований свидетельствует о наличии иммунологических факторов риска возрастной катаракты, в частности повышенном уровне иммуноглобулина Е во влаге передней камеры [97, 198]. Получены данные о цитокиновом профиле влаги передней камеры у лиц с возрастной катарактой, для которой характерно наличие повышенных уровней IL-7, IL-12p70, IFN-2- $\alpha$  и MCP-3 и снижение уровней bFGF, IL-1R $\alpha$ , TNF- $\alpha$  и IL-9 по сравнению с детьми с врожденными катарактами, что свидетельствует о повышающейся провоспалительной активности Th1 и повышающейся проангиогенной активности по мере старения [131].

В зарубежной литературе имеются сравнительные данные о цитокиновом профиле влаги передней камеры глаза у лиц с ВМД и возрастной катарактой. Было показано, что у первых значительно повышены уровни VEGF, растворимого рецептора VEGF-1 и VEGF-2, а также воспалительных факторов, таких как MCP-1, IL-6 и IL-8, при этом уровни TNF- $\alpha$ , IL-12p70 и IL-13 достоверно не различались между двумя группами [141]. Однако патогенез сочетанного варианта патологии – возрастной катаракты и ВМД и взаимного влияния этих заболеваний недостаточно изучен [118, 123].

С учетом некоторых общих факторов риска возникновения данных заболеваний, таких как возраст, оксидативный стресс, курение, особенности питания, вероятность сочетанной патологии и нарастания ее частоты с возрастом очень большая [132, 151, 187].



Клинически обе патологии снижают остроту зрения либо за счет патологии сетчатки (ВМД), либо за счет нарушения прозрачности оптических сред (катаракта), что значительно ухудшает качество жизни пациентов [15, 19, 138, 188, 200].

## **1.2. Факоэмульсификация катаракты в эру анти-VEGF терапии**

В настоящее время хирургия катаракты рассматривается как одно из наиболее безопасных офтальмологических вмешательств, частота которых значительно возросла за последние десятилетия. Однако данная операция приводит к значительным изменениям структур глаза, а именно к нарушению геометрии передней и задней камер глаза, ухудшению барьерной функции между передним и задним отделами глазного яблока и послеоперационному воспалению [75]. В ряде исследований было показано изменение содержания воспалительных цитокинов во влаге передней камеры и в слезной жидкости после хирургии катаракты [62, 79, 108]. Изменение уровней провоспалительных и ангиогенных цитокинов связывают с возникновением ишемии сетчатки и развитием макулярного отека [16, 109, 149]. Было показано, что повышение концентрации различных цитокинов, включая VEGF, IL-6 и MCP-1, коррелирует с повышением проницаемости сосудов сетчатки и возникновением макулярного отека [152]. Воспалительный ответ также может отрицательным образом повлиять на имеющиеся заболевания сетчатки, в том числе макулопатию [199].

С учетом частого сочетания катаракты и ВМД у одного пациента возникает вопрос о целесообразности хирургии катаракты у таких лиц с точки зрения повышения остроты зрения и влияния хирургии катаракты на дальнейшее прогрессирование ВМД и потребность в анти-VEGF терапии [6]. Так, целью исследования E. Mönestam, B. Lundqvist, опубликованного в 2012 году, было сравнение долгосрочных (10-летних) исходов хирургии катаракты в отношении влияния на остроту зрения глаз с ВМД (на момент вмешательства) и глаз без сопутствующей патологии [144]. Степень

снижения остроты зрения с возрастом оказалась выше у пациентов с ВМД по сравнению с пациентами без сопутствующей патологии. Скорость снижения остроты зрения была одинаковой в обеих группах пациентов с ВМД (у которых непосредственно после операции наблюдалась как почти нормальная, так и сниженная острота зрения). С коррекцией по возрасту среднее снижение остроты зрения у пациентов без сопутствующей патологии на каждые 10 лет возраста составило 2,3 буквы по шкале logMAR, а при наличии ВМД (на момент выполнения операции) – 6,4 буквы. Более чем у 75% пациентов с ВМД наблюдалось улучшение остроты зрения через 10 лет после операции по сравнению с остротой зрения до операции. Таким образом, у пациентов с признаками ВМД по сравнению с пациентами без таковых на момент выполнения хирургии катаракты наблюдается худший прогноз в отношении остроты зрения. Однако, по мнению авторов, это не является причиной отказа от хирургического лечения катаракты при ВМД, поскольку у большинства пациентов с ВМД через 10 лет острота зрения лучше, чем до вмешательства. Это мнение подтверждают J. H. Kim и другие авторы [115, 130]. Среди 28 пациентов (30 глаз) с неоваскулярной ВМД, получавших анти-VEGF терапию, и катарактой средние значения остроты зрения по шкале logMAR после операции были статистически значимо выше по сравнению со значениями до операции. Среднее число инъекций в месяц после операции составило 0,32 по сравнению с 0,49 инъекции в месяц до операции [187].

Похожие результаты получили и другие авторы, показавшие, что операция факоемульсификации катаракты приводит к существенному улучшению зрения у пациентов с неоваскулярной ВМД без увеличения потребности в инъекциях анти-VEGF препарата в послеоперационном периоде [100]. В ретроспективном исследовании серии случаев – 30 глаз, 29 пациентов с нВМД, перенесших операцию ФЭК, наряду с функциональными результатами изучались ежемесячное количество анти-VEGF инъекций и толщина центральной зоны сетчатки. Медиана остроты зрения до операции

ФЭК и по окончании наблюдения составила, соответственно, 0,69 и 0,6 ( $p=0,0011$ ) по шкале LogMAR. Среднее количество инъекций (0,17 в месяц) в течение 6 месяцев до и после ФЭК значимо не отличалось. При этом толщина центральной зоны сетчатки существенно не менялась на протяжении наблюдения. Таким образом, операция ФЭК не приводила к повышению потребности в анти-VEGF инъекциях. Полученные данные подтверждают результаты других исследований. Например, в работе М. Muzyka-Wozniak (2011) изучались визиофункциональные результаты ФЭК у 16 пациентов с нВМД [147]. Максимальная корригированная острота зрения (МКОЗ) улучшилась после ФЭК в среднем на 3 строки по шкале LogMAR и оставалась стабильной в течение периода наблюдения, составившего в среднем 14 месяцев (от 7 до 28 месяцев). Не отмечалось статистически значимых различий в длительности интервалов между анти-VEGF инъекциями до и после ФЭК.

Т. G. Lee и соавт. (2014) изучали факторы, влияющие на рецидив экссудативной активности после операции ФЭК с имплантацией интраокулярных линз у пациентов с нВМД, ранее получавших анти-VEGF терапию [130]. Авторы пришли к заключению, что для минимизации риска рецидива активности нВМД операцию ФЭК целесообразно проводить после сравнительно длительного периода стабилизации нВМД.

Существуют данные об улучшении не только показателей остроты зрения, но и качества жизни после хирургического лечения катаракты у больных ВМД, что, наряду с клинической эффективностью хирургического лечения катаракты у пациентов с ВМД, подтверждает его экономическую целесообразность [134, 142].

### **1.3. Иммунная система глаза**

Терминология и номенклатура элементов мукозоассоциированной лимфоидной ткани (MALT) была утверждена Society for Mucosal Immunology, а также IUIS/WHO Nomenclature Committee в 1997 году [189]. Принята

номенклатура для молекул, обеспечивающих секреторный иммунитет [67]. Для обозначения MALT, обеспечивающей защиту слизистых глаза, обсуждаются термины: глазоассоциированная лимфоидная ткань (eye-associated lymphoid tissue – EALT), конъюнктив-ассоциированная лимфоидная ткань (CALT), лакримально-дренажная ассоциированная лимфоидная ткань (LDALT).

Поверхность глаза представляет собой единую анатомическую и функциональную систему, основной задачей которой является защита глаза и адекватное реагирование на факторы внешней среды. Анатомически система включает слезные железы, роговицу, конъюнктиву глазного яблока и век, слезоотводящие пути. Слезная жидкость, омывающая глаз, состоит из нескольких слоев: липидного, водного, муцинового, – продуцируемых различными клетками основной, добавочных и мейбомиевых слезных желез.

В задачи EALT входит сохранение необходимого уровня равновесия между аутоотолерантностью и развитием воспалительной иммуноопосредованной реакции на внедрение патогенов. EALT принимает участие в реализации любых воспалительных, дистрофических, аутовоспалительных процессов на территории поверхности и внутренних сред глаза.

В организованной EALT клетки упорядочены и напоминают фолликул, поэтому ее называют фолликулярной тканью. Фолликулы локализуются в тарзоорбитальной зоне и в 80 % случаев располагаются симметрично в обоих глазах.

Фолликулярная EALT состоит из двух зон. Центральную зону фолликула образуют В-лимфоциты, по бокам от них располагаются Т-лимфоциты. Такое соседство клеточных элементов определяется тем, что большинство антигенов, попадающих в организм, Т-зависимые. Эпителий, расположенный над фолликулом, осуществляет транспорт антигена к фолликулу. Фолликул следует рассматривать как афферентное звено EALT. Антиген проникает в фолликул посредством фолликул-ассоциированного

эпителия и с помощью антигенпрезентирующих клеток представляется наивным Т-лимфоцитам, расположенным парафолликулярно. Это приводит к активации, пролиферации и дифференциации клеток в эффекторные Т- и В-клеточные линии. Контакт с антигеном в фолликулах приводит к трансформации первичных фолликулов во вторичные с появлением центров размножения пролиферирующих В-клеток. Диффузная лимфоидная ткань представляет собой эфферентное звено EALT, так как заселена эффекторными клетками. Т-лимфоциты дифференцируются в  $CD8^+$ -цитотоксические, обеспечивают толерантность к непатогенным антигенам или обезвреживают патогенные агенты [89, 150].

В-лимфоциты превращаются в плазматические клетки и продуцируют иммуноглобулин (Ig) А. В противоположность системному иммунитету плазматические клетки слизистых транспортируют полимерную форму иммуноглобулинов на поверхность слизистой ткани посредством секреторного компонента. Эти иммуноглобулины играют защитную роль на поверхности конъюнктивы глаза [17, 18, 41].

В-лимфоциты составляют бóльшую часть клеток организованной фолликулярной EALT. В диффузной лимфоидной ткани В-лимфоциты редки и преобладают Т-лимфоциты, из них  $CD8^+$ -цитотоксические клетки встречаются чаще, чем  $CD4^+$ -Т-клетки. Последние отвечают за дифференциацию Т- и В-клеток.  $CD8^+$ -Т-клетки несут на своей поверхности специфический человеческий мукоза-лимфоцитарный антиген (human mucosa lymphocyte antigen – HML-1), отвечающий за подавление реакций иммунного реагирования на непатогенные антигены. HML-1 презентруется наивным Т-клеткам профессиональными антигенпредставляющими клетками, к которым относятся макрофаги, В-клетки и дендритные клетки, обязательно имеющиеся в EALT поверхности глаза. Дендритные клетки способны напрямую активировать Т-лимфоциты, и в зависимости от внешних стимулов в слизистой (цитокины, микробы, клеточный детрит, непатогенные факторы и др.) функция дендритных клеток различна и может вести к стимуляции

разных типов Т-хелперов, которые в свою очередь разворачивают разные типы иммунного реагирования. Нарушение целостности ткани глаза (контакт с микробными организмами, воспалительными цитокинами, трансплантационная хирургия, синдром сухого глаза, аллергия и др.) вызывает появление «alarm-сигналов». Тогда на дендритных клетках экспрессируются HLA II класса и костимулирующие молекулы (CD80, CD86, CD40). Это позволяет представить антиген Т-клеткам со смещением иммунного ответа в сторону Th1 типа и продукцией провоспалительных цитокинов: IL-2, интерферона-гамма (IFN- $\gamma$ ), TNF- $\alpha$  [122, 148].

Последние в свою очередь активируют стромальные клетки с высвобождением матриксных металлопротеиназ (MMP) 3, 9 и факторов пролиферации – эпителиального фактора роста (EGF), фактора роста человека (HGF), вызывающих ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса вокруг эпителиальных клеток, гиперпролиферацию конъюнктивного эпителия одновременно с нарушением его дифференциации [122].

В противоположность конъюнктиве и краевой зоне роговицы, где дендритные клетки относительно часто экспрессируют HLA I или II класса, в центральных отделах роговицы дендритные клетки не имеют на своей поверхности этих антигенов, а значит, не могут представлять и чужеродные антигены. Однако при наличии воспаления или васкуляризации роговицы возможна экспрессия антигенов гистосовместимости на поверхности дендритной клетки с возможностью презентации антигенов Т-лимфоцитам [122]. Иммунологически ареактивными зонами глаза являются периферия и центр поверхности роговицы, задний эпителий, ресничное тело, радужка, трабекула, пигментный эпителий сетчатки, но они могут активироваться под действием цитокинов. Нормально функционирующие иммунциты MALT продуцируют ряд иммунных факторов, в норме участвующих в эмбриогенезе, кроветворении, репарации. В свою очередь, тканеспецифичность глаза обеспечивается наличием ряда аутоантигенов,

к которым относятся: S-антиген, IRBP (интерфоторецепторный), кристаллины ( $\alpha$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_h$ ,  $\gamma$ ) хрусталика, антигены роговицы и хориоидеи. Кроме того, антигенный репертуар глаза представлен перекрестно реагирующими интраокулярными, межорганными и экстраокулярными антигенами [13], среди которых S-белок роговицы, коллагены, энолаза, реCOVERин и другие, способные принимать участие в прогрессировании некоторых офтальмопатологических процессов.

Обмену веществ в сетчатке глаза, стекловидном теле, переднем сегменте, бессосудистых роговице и хрусталике способствует водянистая влага глаза (лат. *humor aquosus*), обеспечивающая трофику и удаление продуктов метаболизма [172]. Полагают, что выработка водянистой влаги происходит в эпителии цилиарных отростков путем фильтрации потока крови капиллярного кровотока и она сходна по составу с плазмой крови. Дренажную систему глазного яблока составляют: трабекулярная диафрагма, склеральный венозный синус и коллекторные каналы. Вместе с тем существует еще один, дополнительный, путь оттока, так называемый увеосклеральный, который минует трабекулярную сеть. Пройдя трабекулярную сеть, жидкость оттекает в щелевидное пространство, названное Шлеммовым каналом, эписклеральные сосуды и в общий кровоток [116, 155]. Благодаря присутствию в водянистой влаге иммуноглобулинов и своей постоянной циркуляции она способствует удалению потенциальных факторов повреждения из внутренней части глаза [98, 122].

Таким образом, поверхность глаза представляет собой уникальный аппарат, который посредством взаимодействия различных компонентов в физиологических условиях обеспечивает аутоотолерантность, а при нарушении целостности системы – развертывание реакций иммунного реагирования как на патогенные, так и на собственные антигены глаза.

#### **1.4. Цитокиновый профиль внутриглазной и слезной жидкости при возрастной макулярной дегенерации и катаракте**

Большинство исследований патогенеза неоваскулярной ВМД основано на изучении цитокинового профиля внутриглазной жидкости [37, 49, 57, 106, 107, 163, 179, 196].

S. Fauser и соавт. (2015) с помощью мультиплексного анализа исследовали уровни VEGF, IL-6, IL-8, IL-10, IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , MCP-1, сосудистых молекул клеточной адгезии (VCAM), молекул межклеточной адгезии (ICAM) и С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови и внутриглазной жидкости у пациентов с нВМД, ранее не получавших анти-VEGF терапию, в сравнении с контрольной группой [93]. Забор внутриглазной жидкости проводился во время операции хирургии катаракты и непосредственно перед интравитреальным введением ранибизумаба в контрольной и основной группах соответственно. Статистически значимо ( $p < 0,05$ ) более высокими у пациентов с нВМД оказались концентрации MCP-1 и VCAM во внутриглазной жидкости, в то время как уровень других цитокинов значимо не отличался от такового в контрольной группе (VEGF, IL-6 и СРБ) или был ниже уровня чувствительности теста (остальные цитокины). При этом не было обнаружено каких-либо значимых различий ( $p > 0,2$  во всех случаях) между концентрациями цитокинов в зависимости от размера и типа ХНВ, состояния хрусталика и курения. В течение одного года наблюдения на фоне терапии ранибизумабом – среднее количество инъекций составило ( $8 \pm 2$ ) – единственным цитокином, уровень которого значимо снижался ( $p < 0,001$ ), что подтверждалось при повторных исследованиях, был VEGF. Значимое снижение уровня VEGF на фоне анти-VEGF терапии описано и в других исследованиях [96, 168]. Например, M. Funk и соавт. (2009) исследовали содержание 29 цитокинов и факторов роста во внутриглазной жидкости 28 пациентов с нВМД в сравнении с контролем [96]. До начала терапии было зарегистрировано значимое ( $p < 0,05$ ) повышение уровня только одного цитокина – VEGF и снижение – фактора роста тромбоцитов



(PDGF). Снижение концентрации VEGF ( $p < 0,001$ ) при терапии ранибизумабом коррелировало с улучшением остроты зрения и уменьшением толщины центральной зоны сетчатки, а повышение, напротив, с персистенцией или рецидивированием макулярного отека.

Сравнительный анализ более чем 500 молекул во внутриглазной жидкости пациентов с экссудативной ВМД и контрольной группы показал, что при ВМД наиболее значимо повышены уровни IGFBP-2 (протеина-2, связывающего инсулиноподобный фактор роста), IGF-1 (инсулиноподобного фактора роста 1) и VEGF [76].

Исследование цитокинового профиля внутриглазной жидкости на разных стадиях ВМД (классификация AREDS) показало, что при поздней стадии ВМД, включавшей активную ХНВ, дисковидный рубец или географическую атрофию, наблюдался повышенный уровень MCP-1 по сравнению с ранней и промежуточной стадиями [124]. При этом уровень остальных исследованных цитокинов (фактора роста фибробластов – FGF, IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-10, IL-12, IL-4, IL-6, IL-8, IL-17, TNF- $\alpha$  и VEGF) не отличался при разных стадиях ВМД. Активная ХНВ по сравнению с рубцовой характеризовалась снижением уровня VEGF ( $p < 0,05$ ). Сходные результаты в отношении уровней MCP-1 и VEGF в водянистой влаге пациентов с экссудативной ВМД были получены в работе J. V. Jonas и соавт. (2010): у 28 обследованных пациентов регистрировался значимо ( $p < 0,05$ ) повышенный уровень MCP-1, а также растворимых молекул адгезии (sICAM и sVCAM), что подтверждают результаты и других работ [93], в то время как концентрация VEGF не имела статистически значимых различий между группами [107]. Кроме того, была показана взаимосвязь концентрации MCP-1 и толщины макулы, а также ее зависимость от типа субфовеальной неоваскулярной мембраны: концентрация при классическом типе превышала концентрацию при «скрытой» хориоидальной неоваскулярной мембране, наименьшей была концентрация MCP-1 при отслойке пигментного эпителия сетчатки. При исследовании разных групп пациентов с ХНВ, включавших

экссудативную ХНВ, патологическую миопию и идиопатическую ХНВ, цитокином, ассоциированным с макулярной толщиной и макулярным объемом при нВМД, оказался IL-6 (среди IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p и TNF- $\alpha$ ) [139, 154]. Уровень IL-6 и MCP-1 в жидкости передней камеры глаза был значимо связан с высотой отслойки пигментного эпителия при нВМД в исследовании J. В. Jonas и соавт. (2012), включавшем 18 пациентов с нВМД и 20 пациентов с катарактой (контрольная группа) [106]. С помощью мультиплексного анализа (технология suspension array) изучалось содержание 36 цитокинов во влаге передней камеры глаза. У пациентов с нВМД был значимо повышен (по сравнению с контролем,  $p < 0,05$ ) уровень следующих цитокинов: EGF, HGF, ICAM-1, IL-12p40, IL-1a2, IL-3, IL-6, IL-8, MCP-1, MIG (монокинов, индуцируемых интерфероном-гамма), MMP-9 и PAI-1 (ингибитора активатора плазминогена 1). Отмечалась статистически значимая взаимосвязь показателя толщины сетчатки, определяемой с помощью оптической когерентной томографии, с концентрациями большинства из перечисленных цитокинов: EGF ( $p = 0,001$ ), HGF ( $p = 0,02$ ), ICAM-1 ( $p = 0,001$ ), IL-12p40 ( $p = 0,006$ ), IL-1a2 ( $p = 0,002$ ), MIG ( $p = 0,001$ ), MMP-9 ( $p < 0,001$ ) и PAI-1 ( $p = 0,01$ ).

Данные об уровне VEGF при различных формах и стадиях ВМД являются противоречивыми. Например, концентрация VEGF в водянистой влаге пациентов с «промежуточной» ВМД («сухая» ВМД) составила  $(73,2 \pm 34,5)$  пг/мл, что было незначительно численно, но статистически значимо ( $p = 0,037$ ) выше, чем у пациентов с нВМД –  $(68,8 \pm 33,5)$  пг/мл. Авторы пришли к выводу, что уровень VEGF не отражает активности хориоидальной неоваскуляризации при нВМД [145]. По данным M. I. Roh и соавт. (2009), уровень VEGF, напротив, отражал активность ХНВ при ВМД [169]. Среди 36 пациентов были выделены 5, ранее не получавших лечение, 14 пациентов с рецидивирующей хориоидальной неоваскуляризацией после анти-VEGF терапии и 17 пациентов с регрессией ХНВ после применения анти-VEGF препарата. Уровень VEGF в водянистой влаге лиц, ранее

не получавших лечение, и при рецидиве ХНВ:  $(66,8 \pm 35,1)$  и  $(55,7 \pm 63,0)$  пг/мл соответственно – был статистически значимо выше, чем у пациентов с регрессировавшей ХНВ –  $(9,8 \pm 12,8)$  пг/мл ( $p=0,025$  и  $p=0,004$  соответственно). В группе пациентов с активной ХНВ (пациенты, ранее не получавшие лечение, и с рецидивом ХНВ) уровень IL-6 и IL-8 значимо коррелировал с размером субретинальной неоваскулярной мембраны.

В исследовании Y. Sakurada и соавт. (2015) было выделено 2 группы пациентов, ранее не получавших какой-либо терапии: с полиповидной хориоидальной васкулопатией (ПХВ) (22 глаза) и нВМД (18 глаз) [173]. Целью работы было изучение возможной роли различных цитокинов и факторов роста в патогенезе экссудативной ВМД путем сравнения содержания 14 цитокинов водянистой влаги при ПХВ и нВМД (в сравнении с контрольной группой, включавшей 20 человек без заболеваний сетчатки, оперированных по поводу катаракты). При ПХВ и ВМД наблюдался повышенный уровень 4 цитокинов: СРБ, IP-10, IL-1 $\alpha$  и IL-15 – по сравнению с контрольной группой. Однако содержание ни одного из цитокинов значимо не отличалось при ПХВ и ВМД. Мультивариантный логистический регрессионный анализ подтвердил значение СРБ и IP-10 в развитии ПХВ и ВМД, а также взаимосвязь повышения уровня IP-10 с площадью поражения сетчатки при ПХВ и ВМД ( $p < 0,05$ ).

В исследовании T. Agawa и соавт. (2014), включавшем японских пациентов с ВМД (25 человек) и ПХВ (12 человек), в отличие от предыдущего исследования были определены различия в цитокиновом профиле жидкости передней камеры глаза: уровни макрофагального воспалительного белка 1 $\beta$  (MIP-1 $\beta$ ) и MCP-1 были статистически значимо выше у пациентов с ПХВ по сравнению с нВМД –  $(26,8 \pm 24,2)$  и  $(10,8 \pm 14,4)$  пг/мл,  $(493,2 \pm 174,7)$  и  $(439,6 \pm 353,8)$  пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ) [56]. Образцы жидкости передней камеры глаза были получены после инъекции анти-VEGF препарата (37 глаз) и в 10 случаях еще через 2 дня после инъекции во время катарактальной хирургии. С помощью проточной

цитометрии определялся уровень 23 цитокинов. Контрольную группу составили 28 пациентов с катарактой, у которых образцы водянистой влаги были получены во время операции удаления катаракты. Было выявлено значимое увеличение концентраций VEGF, ангиогенина, IP-10, MIP-1 $\beta$ , MIG и MCP-1 при ВМД по сравнению с контролем. По данным мультивариантного анализа, повышенный уровень ангиогенина является важным фактором, характеризующим группу пациентов с ВМД ( $p=0,0004$ ). Через 2 дня после ИВВ анти-VEGF отмечалась тенденция к снижению уровня VEGF ( $p=0,049$ ) и повышение уровней IL-6 и IL-8 ( $p<0,0022$ ).

Таким образом, VEGF, продуцируемый клетками ретинального пигментного эпителия, является наиболее специфичным и мощным регулятором неоангиогенеза. Именно на данный фактор направлено блокирующее действие современных препаратов для патогенетического лечения нВМД ранибизумаба и афлиберцепта [71, 81, 176]. Кроме того, в большинстве исследований повышенные уровни MCP-1, IL-6 и IL-8 были также связаны с нВМД [48].

В последнее время все большее внимание офтальмологов привлекает изучение слезной жидкости как информативный и неинвазивный метод исследования, позволяющий проанализировать состояние метаболических и иммунных процессов в глазном яблоке [24, 36, 40, 43, 44, 45]. Исследования цитокинового статуса слезной жидкости проводились при целом ряде заболеваний [30, 39, 46, 47, 103], однако данные об особенностях цитокинового профиля слезной жидкости при нВМД ограничены.

Нам удалось обнаружить лишь отдельные работы, в которых были описаны исследования цитокинового профиля слезной жидкости у пациентов с ВМД. В исследовании О. С. Слеповой и соавт. (2015), где с помощью мультиплексного анализа изучались различные цитокины в сыворотке крови и слезе при ранней и промежуточной стадиях ВМД, установлено, что при начальной стадии заболевания наблюдались повышение концентрации IL-17 в слезной жидкости и дисбаланс между локальной (повышение) и системной

(снижение) секрецией TGF- $\beta$ 1, в то время как промежуточная стадия ВМД, по данным авторов, ассоциировалась с повышением в крови и слезной жидкости уровней исследованных цитокинов, отражавшим не только стимуляцию провоспалительных и ангиогенных реакций, но и активацию противовоспалительных и противоинфекционных факторов [32]. Той же группой авторов опубликованы результаты исследования VEGF в слезной жидкости у 28 пациентов с односторонней нВМД до и после лечения ранибизумабом [26]. Была выявлена взаимосвязь между исходными показателями, динамикой VEGF в слезной жидкости (СЖ) глаз с ХНВ и морфофункциональным результатом лечения ранибизумабом.

Несмотря на имеющиеся отдельные работы, посвященные изучению слезной жидкости при ВМД, в настоящее время нет убедительных данных о диагностической значимости получаемых результатов.

Исследования цитокинового профиля внутриглазной жидкости у пациентов после операции удаления катаракты представлены единичными работами. Изучение экспрессии цитокинов, хемокинов и факторов роста по их содержанию во внутриглазной жидкости использовалось для оценки влияния хирургии катаракты с применением фемтосекундного лазера на постоперационный «воспалительный индекс» *in vivo* [79]. Другие авторы изучали цитокиновый профиль внутриглазной жидкости для выявления предикторов макулярного отека у пациентов с диабетом после неосложненной факоэмульсификации катаракты. Были получены результаты, свидетельствующие, что такими предикторами могут быть IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IP-10, MCP-1 и VEGF [91]. Полагают, что клиническое и субклиническое ухудшение течения диабетической макулопатии после операции ФЭК может быть связано с дисбалансом про- и антиангиогенных факторов: авторы изучали содержание во внутриглазной жидкости VEGF, HGF, IL-1 $\beta$  и фактора роста пигментного эпителия (PEDF) [157]. Предикторами макулярного отека у пациентов, не страдающих диабетом, после операции ФЭК могут быть IL-1 $\beta$ , IL-6, MCP-1, VEGF и IL-10 [84].

Таким образом, изучение иммунологического паттерна внутриглазной и слезной жидкости у пациентов с сочетанной патологией – нВМД и возрастной катарактой может расширить представления об этиопатогенезе данной сочетанной патологии, а также выделить возможный дополнительный критерий эффективности лечения.

### **1.5. Современные препараты для лечения патологической неоваскуляризации глаза**

Одним из основных механизмов, вызывающих неоваскуляризацию при развитии нВМД, является гиперпродукция фактора роста эндотелия сосудов. VEGF-A вызывает неоваскуляризацию функционально неполноценными кровеносными сосудами и пропотевание жидкости через сосудистую стенку. Фактор роста эндотелия сосудов А (VEGF-A), фактор роста эндотелия сосудов В (VEGF-B) и плацентарный фактор роста (PLGF) относятся к VEGF-семейству ангиогенных факторов, которые действуют как митогенные, хемотаксические и повышающие сосудистую проницаемость факторы для эндотелиальных клеток. Действие VEGF-A осуществляется через две рецепторные тирозинкиназы – VEGFR-1 и VEGFR-2, находящиеся на поверхности эндотелиальных клеток. PLGF и VEGF-B связываются только с рецепторной тирозинкиназой VEGFR-1, которая, кроме поверхности эндотелиальных клеток, присутствует еще и на поверхности лейкоцитов. Чрезмерная активация этих рецепторов VEGF-A может приводить к патологической неоваскуляризации и повышению проницаемости сосудов. PLGF также имеет отношение к развитию патологической неоваскуляризации и инфильтрации клетками воспаления. Применяемый для лечения неоваскулярной формы макулярной дегенерации любого генеза ранибизумаб является человеческим моноклональным фрагментом антител к фактору роста эндотелия сосудов А и экспрессируется рекомбинантным штаммом *E. coli*.

Ранибизумаб, как и все применяемые в настоящее время блокаторы ангиогенеза, вводится в глаз в виде инъекции в стекловидное тело через pars

plana. Ранибизумаб является наиболее изученным анти-VEGF препаратом [5, 14, 54, 73, 74]. Его эффективность и безопасность при ВМД изучены в трех базовых двойных слепых рандомизированных контролируемых 2-годичных исследованиях MARINA, ANCHOR и PIER [55, 68, 164]. Ранибизумаб вводился в виде инъекций в стекловидное тело по 0,3 либо 0,5 мг 1 раз в месяц на протяжении всего периода наблюдения. Препарат заметно улучшал зрение у пациентов с субфовеальными нарушениями при нВМД. Достигнутое преимущество в остроте зрения по сравнению с аналогичным показателем в группе плацебо сохранялось и через 24 месяца лечения [2].

Применением ранибизумаба приводит не только к замедлению прогрессирующего снижения центрального зрения, но и к частичному восстановлению остроты зрения. Так, в исследовании MARINA повышение остроты зрения произошло в зависимости от дозы препарата у 25–40% пациентов, его стабилизация – у 95%. На протяжении периода наблюдения в этом исследовании (24 месяца) острота зрения в группе плацебо ухудшилась на 14 букв по таблице EDTRS, в то время как у пациентов, получавших ежемесячные интравитреальные инъекции ранибизумаба, острота зрения, напротив, улучшилась на 6 букв. При сравнении эффективности применения ранибизумаба и фотодинамической терапии (ФДТ) были убедительно доказаны преимущества лекарственной терапии. Острота зрения у пациентов, получавших ранибизумаб, в зависимости от дозы улучшилась в среднем на 8,1 и 10,7 буквы и оставалась стабильной на протяжении периода лечения. При применении ФДТ с вертепорфином [59] острота зрения за это время ухудшилась на 9,8 буквы. Параллельно с улучшением зрения в группе больных, получавших ранибизумаб, происходило и уменьшение толщины макулы. Оба исследования (MARINA и ANCHOR) показали хорошую переносимость и высокую степень безопасности препарата. Не было выявлено достоверной разницы в количестве как глазных, так и общесоматических нежелательных явлений между пациентами, получавшими ранибизумаб, и группами плацебо и ФДТ. На основании

положительных результатов клинических исследований в июне 2006 года ранибизумаб был утвержден в США как препарат для лечения ХНВ, связанной с ВМД. В 2008 году он был сертифицирован и в Российской Федерации. Для оценки долгосрочных результатов (от 7 до 8 лет) после начала интенсивной терапии ранибизумабом экссудативной формы ВМД использовали данные 75 пациентов, которые ранее принимали участие в программах MARINA, ANCHOR и HORIZON. Максимальная продолжительность наблюдения составила 7–8 лет (диапазон 6,3–8,5 года) после начала инъекций в исследованиях MARINA и ANCHOR [2]. Примерно через 7 лет после начала лечения ранибизумабом в начальных исследованиях MARINA и ANCHOR по сравнению с исходным состоянием почти половины глаз было стабильным, в то время как у 1/3 пациентов потеря букв при определении остроты зрения составила 15 и более. Оценивая полученные данные, следует помнить, что без лечения ранибизумабом острота зрения ухудшается в среднем на 15 букв за 2 года. Таким образом, терапия ранибизумабом позволяет сохранять зрительные функции пациентов с неоваскулярной формой ВМД в течение длительного периода.

Препарат афлиберцепт, также активно применяемый в терапии ХНВ, химерный гликопротеин с молекулярной массой 97 кДа, это гибридный белок, состоящий из частей внеклеточных доменов рецепторов VEGF человека 1-го и 2-го типов, слитых с Fc-фрагментом человеческого IgG1, производимый с помощью технологии рекомбинантной ДНК с использованием экспрессионной системы клеток яичника китайского хомячка (СНО) К-1. Афлиберцепт действует как растворимый рецепторный «белок-ловушка», связывающийся не только с VEGF-A, но и с плацентарным фактором роста с более высокой степенью сродства, чем их естественные рецепторы, и, таким образом, ингибирующий связывание и активацию этих нативных рецепторов VEGF. Безопасность и эффективность афлиберцепта были оценены в двух рандомизированных многоцентровых двойных слепых исследованиях VIEW1 и VIEW2 на пациентах с нВМД [2]. В конце



исследований острота зрения сохранилась приблизительно у 95% пациентов, принимавших афлиберцепт 1 раз в 2 месяца, и у 94% принимавших ежемесячно ранибизумаб. Было показано, что лечение афлиберцептом клинически эквивалентно лечению ранибизумабом.

Частота серьезных неблагоприятных реакций, связанных с процедурой инъекции, у афлиберцепта составила менее 1 на 1000 интравитреальных инъекций. Эти реакции включали в себя эндофтальмит, травматическую катаракту и кратковременное повышение внутриглазного давления (ВГД). Наиболее частыми неблагоприятными реакциями, отмечавшимися не менее чем у 5% пациентов, получавших препарат, были конъюнктивальное кровоизлияние (26,7%), боль в глазу (10,3%), отслойка стекловидного тела (8,4%), катаракта (7,9%), «мушки» перед глазами (7,6%) и повышение ВГД (7,2%).

В целом исследования показывают, что эффект афлиберцепта аналогичен действию ранибизумаба. Препарат достаточно эффективен в лечении неоваскулярной формы ВМД, он снижает накопление жидкости в сетчатке, улучшает остроту зрения и удерживает эти эффекты в течение достаточно долгого временного промежутка. Афлиберцепт хорошо переносится пациентами. Осложнения, возникающие в процессе лечения, аналогичны нежелательным явлениям, возникающим при лечении другими анти-VEGF препаратами. Преимуществом афлиберцепта является то, что для достижения стабильного эффекта требуется несколько меньшее количество инъекций.

Конберцепт, подобно афлиберцепту, представляет собой рекомбинантный белок, состоящий из человеческих внеклеточных доменов VEGFR-1 и VEGFR-2 в сочетании с участком Fc человеческого иммуноглобулина G-1. В дополнение к высокой аффинности ко всем изоформам VEGF-A он также связывается с плацентарным фактором роста и VEGF-B. Структурное различие между конберцептом и афлиберцептом заключается в том, что конберцепт содержит еще и 4-й связывающий домен, который повышает ассоциацию VEGF с рецептором.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Дизайн исследования

Было проведено краткосрочное проспективное динамическое нерандомизированное исследование клинико-иммунологической эффективности применения комбинированной терапии неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации и катаракты с применением ингибиторов неоангиогенеза.

Работа выполнена на базе микрохирургического (глазного) отделения ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница» и кафедры глазных болезней ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России в период 2013–2019 гг.

План исследования соответствовал положениям Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) последнего пересмотра (Токио, 2010) с учетом примечаний к параграфу 29, внесенных Генеральной ассамблеей ВМА (Вашингтон, 2002), и был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протоколы № 10 от 09.11.2013; № 8 от 02.09.2015; № 8 от 02.10.2019). От всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование было включено 52 пациента (52 глаза) с нВМД и возрастной катарактой, поступивших в микрохирургическое (глазное) отделение ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница» для планового оперативного лечения катаракты и/или нВМД. Группу контроля составили 14 условно здоровых лиц (28 глаз) соответствующего возраста.

Отбор пациентов для исследования осуществлялся в соответствии с клинико-инструментальными критериями включения и исключения. В рамках поставленных задач проводилось клиническое, функциональное и иммунологическое обследование глаз пациентов с нВМД и катарактой в сопоставлении с условно здоровыми лицами на всей совокупности включенных в работу субъектов.

Критериями включения пациентов в основную группу исследования явились:

- наличие нВМД согласно критериям классификации Международной исследовательской группы International ARM Epidemiologic Study Group (1995), принятой в Генуе (1996) [65, 160], а именно:

- наличие отслойки пигментного эпителия сетчатки в сочетании с отслойкой нейроэпителия или другими признаками возрастной дегенерации макулы;

- наличие субретинальной неоваскулярной мембраны;

- наличие интравитреальных, субретинальных и субпигментно-эпителиальных фиброзно-глиальных изменений или фибриноподобных отложений;

- субретинальные кровоизлияния, не связанные с другими заболеваниями сетчатки;

- твердые экссудаты в макулярной области при наличии других признаков экссудативной формы ВМД, не связанные с другими заболеваниями сетчатки;

- наличие центральной или незрелой катаракты II–III плотности по L. Buratto (2003) [159].

Критерии исключения пациентов из основной группы:

- возраст до 18 лет;

- подтвержденные или предполагаемые инфекции глаза или инфекционные процессы периокулярной локализации;

- интраокулярное воспаление;

- различные виды глаукомы;

- анамнестические указания на увеит, отслойку сетчатки, тромбоз центральной артерии или центральной вены сетчатки, дегенеративную миопию;

- недостаточная для проведения ОКТ прозрачность оптических сред (центральные рубцы роговицы, дистрофия роговицы, зрелая катаракта);

- беременность и период лактации;
- острые нарушения коронарного и церебрального кровотока;
- анамнестические указания на инсульт, преходящие нарушения коронарного и церебрального кровотока;
- наличие онкологических заболеваний;
- наличие психических заболеваний.

Критерии включения в группу контроля:

- соответствие по полу и возрасту пациентам основной группы;
- соответствие офтальмостатуса условной возрастной норме.

Критерии исключения из группы контроля:

- те же, что и критерии исключения пациентов из основной группы;
- ВМД любой стадии и формы;
- наличие центральной или незрелой катаракты II–III плотности по L. Buratto (2003) [159].

Пациентов основной группы включали в исследование методом сплошной выборки, согласно критериям включения и исключения. Для хирургического вмешательства выбирали глаз, на котором была диагностирована сочетанная патология – нВМД и катаракта, в случае наличия указанных патологий на обоих глазах хирургическое вмешательство проводили на худшем глазу с соблюдением условий включения в исследование.

Все пациенты, включенные в исследование, соответствовали критериям включения и исключения. Основную группу исследования составили 52 пациента в возрасте от 47 до 87 лет, средний возраст –  $(68,06 \pm 2,40)$  года, 20 мужчин (38,5%) и 32 женщины (61,5%), с нВМД в сочетании с катарактой, которые были распределены на 3 группы исследования: вторую группу составил 21 пациент (21 глаз), которому проводилось комбинированное хирургическое лечение катаракты (факоэмульсификация катаракты и имплантация интраокулярной линзы) с одномоментным интраоперационным интравитреальным введением ранибизумаба, средний возраст пациентов

( $67,70 \pm 3,50$ ) года; в третью группу вошли 20 пациентов (20 глаз), которым проводили комбинированное хирургическое вмешательство – ФЭК с имплантацией ИОЛ и одномоментным интравитреальным введением афлиберцепта, средний возраст ( $68,20 \pm 4,30$ ) года; группу сравнения (4) составили 11 пациентов (11 глаз) среднего возраста ( $66,80 \pm 4,40$ ) года, которым проводилось только хирургическое лечение катаракты в виде ФЭК с имплантацией ИОЛ. Контрольную (группу 1) составили 14 человек (28 глаз) с соответствием офтальмопатологии возрастной норме, в возрасте от 45 до 86 лет, среднего возраста ( $63,09 \pm 3,60$ ) года, среди которых 9 мужчин (64,3%) и 5 женщин (35,7%). Основные этапы исследования и распределение пациентов по группам представлены на *рисунке 1*.



**Рисунок 1 – Основные этапы исследования**

Комбинированное лечение пациентов с нВМД и катарактой включало хирургический этап: ФЭК выполнялась с помощью офтальмологической микрохирургической системы Stellaris (Bauch & Lomb, США) через разрез 2,2 мм с соблюдением стандартных протоколов операций [159]; после завершения ФЭК и имплантации эластичной заднекамерной ИОЛ пациентам выполнялось ИВВ анти-VEGF препарата (*таблица 1*).

**Таблица 1 – Основные характеристики изучаемых ингибиторов ангиогенеза**

МНН, форма выпуска	Фармакотерапевтическая группа (Государственный реестр лекарственных средств России [23, 51])
Ранибизумаб, раствор для интравитреального введения 10 мг/мл, флакон в комплекте с иглой, снабженной фильтром, иглой инъекционной, шприцем	Средства, препятствующие образованию сосудов
Афлиберцепт, раствор для интравитреального введения 40 мг/мл, 0,1 мл флаконы – пачки картонные в комплекте с иглой с фильтром	Средства, препятствующие образованию сосудов

Препараты ранибизумаб и афлиберцепт применяли согласно инструкции по медицинскому применению соответствующего препарата по показанию «лечение неоваскулярной (влажной) формы возрастной макулярной дегенерации у взрослых» [22, 50]. Ранибизумаб вводили интравитреально в дозе 0,5 мг (0,05 мл) с соблюдением протокола интравитреальных инъекций. Афлиберцепт вводили интравитреально в дозе 2 мг (0,05 мл) с соблюдением протокола интравитреальных инъекций. Интравитреальные инъекции проводили в условиях операционной под местной эпibuльбарной анестезией 0,4 %-м раствором оксибупрокаина путем 3–4-кратных инстилляций с интервалом в 1 минуту. Операционное поле обрабатывали двукратно 5 %-м раствором повидон-йода. Санацию конъюнктивальной полости выполняли инстилляцией 5 %-го повидон-йода в конъюнктивальный мешок с экспозицией 3 минуты с последующим промыванием 0,9 %-м физиологическим раствором [8]. Инъекцию проводили

в одном из меридианов: 1.30, 4.30, 7.30 или 10.30 в 4 мм от лимба, при артификации – в 3 мм от лимба после разметки склерометром.

При необходимости для нормализации внутриглазного давления после ИВВ проводили выпускание внутриглазной жидкости через основной разрез.

В завершение операций под конъюнктиву вводили раствор дексаметазона 0,1% и антибактериального препарата (0,4 мг гентамицина сульфата). В послеоперационном периоде, согласно протоколам лечения, все пациенты получали стандартную терапию, включающую инстилляцию в оперированный глаз антибактериальных препаратов, стероидных и нестероидных препаратов на протяжении раннего послеоперационного периода.

Препарат ранибизумаб является человеческим моноклональным фрагментом антител к фактору роста эндотелия сосудов А (VEGF-A), экспрессируется рекомбинантным штаммом *Escherichia coli*, избирательно связывается с изоформами VEGF-A (VEGF110, VEGF121, VEGF165) и предотвращает взаимодействие фактора роста с его рецепторами на поверхности клеток эндотелия (VEGFR-1 и VEGFR-2), что приводит к подавлению неоваскуляризации и пролиферации сосудов, а также уменьшает опосредованную VEGF проницаемость сосудов.

Препарат афлиберцепт – рекомбинантный гибридный белок, состоящий из связывающихся с VEGF частей внеклеточных доменов рецепторов VEGFR-1 и VEGFR-2, соединенных с доменом Fc (фрагмент, способный к кристаллизации) IgG1 человека. Афлиберцепт действует как растворимый рецептор-ловушка, который высокоаффинно связывается с VEGF-A и родственными лигандами VEGF-B и PLGF. Афлиберцепт блокирует активацию рецепторов VEGF и пролиферацию эндотелиальных клеток, тем самым подавляя образование новых сосудов.

Срок динамического наблюдения за всеми пациентами составлял 31 день (1 месяц), что обусловлено механизмом действия вводимых препаратов.

Анализ демографических параметров изучаемых групп показал их полную сопоставимость по возрасту и полу (таблица 2). Кроме того, группы были сопоставимы по наличию сопутствующей офтальмологической и соматической патологии, а также не имели различий по спектру применяемой фармакотерапии, что отвечает требованиям исследования.

**Таблица 2 – Анализ сопоставимости контрольной и основной групп пациентов**

В абсолютных числах

Показатели	Основная группа (нВМД + катаракта) n = 52 глаза	Группа контроля n = 28 глаз	p
1	2	3	4
<b>Демографические характеристики</b>			
Возраст, лет (M ± m)	68,06 ± 2,40	63,09 ± 3,60	0,75
Мужчины/женщины	20/32	9/5	0,30
<b>Сопутствующие офтальмологические заболевания и состояния</b>			
Миопия средней степени	3	2	0,19
Гиперметропия слабой степени	1	2	0,31
Псевдоэксфолиативный синдром	2	0	0,40
Периферические витреохориоретинальные дистрофии	1	0	0,50
Рубцы роговицы	1	0	0,50
<b>Сопутствующие соматические заболевания</b>			
Артериальная гипертензия	41	23	0,50
Ишемическая болезнь сердца	17	10	0,50
Дисциркуляторная энцефалопатия	6	2	0,31
Хронический фарингит	2	0	0,50
Бронхиальная астма	2	0	0,50
Хроническая обструктивная болезнь легких	1	0	0,50
Мочекаменная болезнь	3	0	0,50
Хронический пиелонефрит	1	0	0,50
Хронический гастрит	3	1	0,75



1	2	3	4
Фармакотерапия сопутствующих заболеваний			
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	28	14	0,50
Блокаторы кальциевых каналов	6	3	0,75
Бета-блокаторы	7	2	0,50
Антагонисты рецепторов ангиотензина II	7	4	0,50
Нитраты	2	1	0,50
Ингаляционные глюкокортикостероиды	2	0	0,50
Блокаторы протонной помпы	2	0	0,40
Статины	11	5	0,50
<p>Примечания</p> <p>1 Показатели возраста представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки (<math>M \pm m</math>); показатели сопутствующих офтальмологических заболеваний представлены количеством глаз, на которых был выявлен признак, обозначенный в соответствующей строке таблицы; показатели сопутствующих заболеваний и данные об их фармакотерапии представлены количеством пациентов, у которых был выявлен признак, обозначенный в соответствующей строке таблицы.</p> <p>2 Межгрупповые сопоставления проведены с использованием U-критерия Манна – Уитни (для показателя возраста) и точного критерия Фишера (для номинальных показателей).</p> <p>3 Достоверными считались различия при уровне значимости <math>p &lt; 0,05</math>.</p>			

## 2.2. Методы исследования

Схема проводимых обследований для всех групп пациентов представлена в *таблице 3*.

**Таблица 3 – Обследования, выполняемые в зависимости от группы объектов исследования, и сроки их проведения**

Обследование	Группы			
	Контрольная (группа 1)	ФЭК + ИВВ ранибизумаба (группа 2)	ФЭК + ИВВ афлиберцепта (группа 3)	ФЭК + имплантация ИОЛ (группа 4)
Сбор анамнеза	При включении в исследование			
Сбор образцов слезной жидкости для иммунологического исследования (n = 80)	При включении в исследование	При включении в исследование 31-й день после оперативного вмешательства		
Сбор образцов влаги передней камеры для иммунологического исследования (n = 52)	–	Во время оперативного вмешательства		
Стандартное офтальмологическое обследование	При включении в исследование	При включении в исследование 1-й день после оперативного вмешательства 3-й день после оперативного вмешательства 31-й день после оперативного вмешательства		
Оптическая когерентная томография макулярной области (n = 66)	–	При включении в исследование 1-й день после оперативного вмешательства 3-й день после оперативного вмешательства 31-й день после оперативного вмешательства		

**2.2.1. Исследование локальной продукции  
(во влаге передней камеры глаза и слезной жидкости)  
цитокинов различного биологического действия**

Для оценки локальной продукции цитокинов во влаге передней камеры и слезной жидкости глаза собирали нестимулированную слезную жидкость и влагу передней камеры глаза.

Сбор образцов слезной жидкости проводили атравматично стерильной микропипеткой из латеральной части нижнего конъюнктивального свода одного глаза, на котором планировалось выполнение хирургического вмешательства, в объеме около 0,1–0,2 мл и помещали в стерильные маркированные пробирки типа Эппендорф 0,5 мл. Сразу после сбора образцы замораживали и хранили при температуре  $-70^{\circ}\text{C}$  до проведения исследования. Все образцы собирали примерно в одно и то же время суток (с 10:00 до 11:00) до инстилляции каких-либо глазных капель.

Сбор образцов жидкости передней камеры глаза осуществляли с помощью аспирации жидкости передней камеры одного глаза стерильным одноразовым инсулиновым шприцем через парацентез роговицы в ходе проведения стандартного оперативного вмешательства по поводу экстракции катаракты до введения в переднюю камеру глаза каких-либо веществ. Полученные образцы в объеме около 0,1–0,2 мл помещали в стерильные маркированные пробирки типа Эппендорф 0,5 мл. Сразу после сбора образцы замораживали и хранили при температуре  $-70^{\circ}\text{C}$  до проведения анализа. Все образцы были собраны примерно в одно и то же время суток (с 10:00 до 14:00).

Изучение спектра цитокинов в слезной жидкости и влаге передней камеры проводили на приборе Luminex Magpix 100 (США) с помощью набора реактивов для мультиплексного анализа Bio-Rad (США). Особенностью мультиплексного анализа является то, что в основе лежит иммуноанализ типа «сэндвич», в котором антитела связаны с поверхностью микрочастиц – принцип сходен с общеизвестным иммуноферментным (ELISA) анализом, только используются одновременно частицы разных диаметров (например, 4,4 и 5,5 мкм) и антитела, меченные различными флуорохромами.

Опыты проводили в двух повторах; результаты измерений округляли до 0,1 пкг/мл; при регистрации цитокинов в концентрации меньше 3 пкг/мл считали, что цитокины в образце отсутствуют.

Определяли концентрацию основного фактора роста фибробластов (bFGF), хемокина эотаксина (Eotaxin), гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF), гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующего фактора (GM-CSF), интерферона-гамма (IFN- $\gamma$ ), интерлейкинов (IL): IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-15, IL-17A, IL-1 $\beta$ , IL-1RA, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9; уровни интерфероном-гамма индуцибельного белка-10 (IP-10), моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (MCP-1), макрофагальных воспалительных белков 1 $\alpha$  и 1 $\beta$  (MIP-1 $\alpha$  и MIP-1 $\beta$ ),

тромбоцитарного фактора роста (PDGF), хемокина, экспрессируемого и секретируемого Т-клетками при активации (RANTES), фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), трансформирующего фактора роста бета (TGF- $\beta$ ) (всего 28 биологически активных веществ – БАВ). Количественные результаты выражали в пг/мл.

Мультиплексный анализ определения спектра цитокинов в слезной жидкости и влаге передней камеры глаза проводили на базе учреждения РАН НИИ иммунологии и физиологии УрО РАН при участии ведущего научного сотрудника, д. м. н., профессора А. В. Зурочки.

### **2.2.2. Методы оценки офтальмологического статуса**

Всем субъектам исследования было проведено стандартное офтальмологическое обследование, включавшее в себя биомикроскопию переднего отдела глаза, офтальмотонометрию по Маклакову, офтальмоскопию. У всех больных проводили количественную оценку остроты зрения без коррекции и с максимальной коррекцией (визометрия); оценку офтальмотонуса (тонометрия). Пациентам, включенным в группы хирургического лечения, дополнительно проводили ОКТ макулярной области.

#### **2.2.2.1. Визометрия**

Визометрию проводили стандартным методом монокулярно с использованием аппарата Рота с таблицей Сивцева – Головина с расстояния 5 метров. Определяли остроту зрения без коррекции и с максимально переносимой коррекцией. Результаты выражали в виде десятичных дробей по Снеллену.

#### **2.2.2.2. Тонометрия**

Определение внутриглазного давления производилось тонометром Маклакова массой 10 грамм, после предварительной эпибульбарной

анестезии раствором оксибупрокаина 0,4% (глазные капли «Инокаин», «Сентисс Фарма», Индия), с соблюдением методики измерения [3]. В случае противопоказаний к контактному методу измерения ВГД (первый, третий день после оперативного вмешательства) тонометрию проводили бесконтактным методом с помощью автоматического пневматического тонометра-рефрактометра, измерение проводили трижды с вычислением среднего арифметического значения. Значения выражали в миллиметрах ртутного столба.

### **2.2.2.3. Биомикроскопия**

Биомикроскопия проводилась с помощью щелевой лампы ЩЛ-2Б. Оценивали инъекцию сосудов конъюнктивы, прозрачность роговицы, хрусталика, плотность хрусталика по колориметрической классификации L. Buratto (2003) [159], согласно которой выделяют 5 степеней плотности:

- I степень – мягкое ядро, прозрачное или светло-серого оттенка, с кортикальными или субкапсулярными помутнениями;
- II степень – ядро малой плотности, ядерная катаракта серого с желтым или светло-серого оттенка;
- III степень – ядро средней плотности, цвет ядра желтый при ядерной катаракте и серый – при катарактах с кортикокапсулярным компонентом;
- IV степень – плотное ядро янтарно-желтого цвета;
- V степень – очень плотное ядро, имеющее темный цвет от янтарного до черного, при этом ядро занимает практически весь объем хрусталика.

### **2.2.2.4. Офтальмоскопия**

Осмотр глазного дна проводили в условиях медикаментозного мидриаза после предварительной инстилляцией глазных капель 1 %-го раствора циклопентолата методом биомикроофтальмоскопии с помощью высокодиптрийных асферических линз (щелевая лампа – ЩЛ, линза 78 D).

Оценивали состояние макулярной области сетчатки, диска зрительного нерва, наличие или отсутствие отслойки сетчатки, окклюзии центральной артерии или вены сетчатки, а также другой патологии сетчатки и зрительного нерва.

#### **2.2.2.5. Оптическая когерентная томография**

ОКТ макулярной области проводили на аппарате RTVue Premier («Оптовью», США) в условиях медикаментозного мидриаза после предварительной инстилляции глазных капель 1 %-го раствора циклопентолата. При проведении исследования использовали протокол MM5 – карта макулы 5×5 мм, определяли такие параметры, как протяженность и высота ОПЭ, протяженность и высота ОНЭ, толщина сетчатки суб- и парафовеально, наличие кистозных изменений, фиброваскулярной пролиферации, друз. Протяженность ОПЭ определяли по максимальному размеру между границами ОПЭ в месте соприкосновения с мембраной Бруха. Для оценки высоты ОПЭ проводили перпендикулярную линию от наиболее высокой точки купола ОПЭ к мембране Бруха. Протяженность ОНЭ определяли по максимальному размеру между границами ОНЭ от пигментного эпителия (ПЭ). Высоту ОНЭ определяли по длине перпендикуляра от наивысшей точки купола ОНЭ до касательной к поверхности ПЭ. Толщина сетчатки суб- и парафовеально определялась автоматически. Все количественные результаты выражали в микронах.

#### **2.2.3. Статистические методы**

Статистический анализ выполняли с помощью пакета прикладных программ StatSoft 10.0. Количественные показатели обрабатывали методами описательной статистики и выражали в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ( $M \pm m$ ). Для оценки исходной сопоставимости сформированных групп использовали критерий для сравнения

множественных несвязанных выборок Краскела – Уоллиса. При выявлении неоднородности полученных групп характер межгрупповых различий уточняли с помощью U-критерия Манна – Уитни, предназначенного для выявления различий в двух несвязанных выборках, или точного критерия Фишера (для номинальных показателей). Анализ динамики количественных показателей в каждой группе выполняли с применением критерия Фридмана, непараметрического аналога дисперсионного анализа повторных измерений, парного критерия Вилкоксона, предназначенного для выявления значимости различий в двух связанных выборках. При проверке статистических гипотез достоверными считались различия при критическом уровне значимости  $p < 0,05$ .

### **ГЛАВА 3. ТЕЧЕНИЕ НЕОВАСКУЛЯРНОЙ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ И КАТАРАКТЫ В ДИНАМИКЕ ФАКОЭМУЛЬСИФИКАЦИИ КАТАРАКТЫ С ИМПЛАНТАЦИЕЙ ИНТРАОКУЛЯРНОЙ ЛИНЗЫ И ИНТРАВИТРЕАЛЬНЫМ ВВЕДЕНИЕМ ИНГИБИТОРОВ АНГИОГЕНЕЗА**

#### **3.1. Характеристика офтальмологического статуса пациентов, включенных в исследование**

У всех пациентов основной группы отмечалось значительное снижение остроты зрения, обусловленное как наличием патологии центральной зоны сетчатки, так и нарушением прозрачности оптических сред за счет помутнений хрусталика, и нормальный уровень офтальмотонуса [3] (таблица 3). Критерием для проведения факоэмульсификации катаракты с имплантацией интраокулярной линзы [159] явилось наличие центральной катаракты II–III степени плотности по L. Buratto (2003).

Состояние макулярной области по данным спектральной ОКТ соответствовало критериям классификации Международной исследовательской группы International ARM Epidemiologic Study Group (1995), принятой в Генуе (1996) [65, 160], для постановки диагноза нВМД. Диагноз нВМД был выставлен на основании клинической классификации возрастной макулярной дегенерации (модифицированной по MPS 1991, TAP 1999, VIP 2001).

В 50,0% случаев (26 глаз) диагностировали наличие смешанной неоваскулярной мембраны, на 11 глазах (21,2%) – «классической» неоваскулярной мембраны (2-й тип ХНВ), на 15 глазах (28,8%) – «скрытой» неоваскулярной мембраны (1-й тип ХНВ). В большинстве случаев (39 глаз, 75,0%) изменения макулярной области характеризовались наличием ОНЭ различной высоты (от 21 до 386 мкм) и протяженности (от 127 до 4120 мкм); ОПЭ была выявлена реже, на 12 глазах (23,1%), высотой от 50 до 524 мкм



и протяженностью от 291 до 4100 мкм. На одном глазу (1,9%) имелись признаки фиброза в макулярной области.

В *таблице 4* представлены показатели офтальмоскопии пациентов обеих групп.

**Таблица 4 – Показатели офтальмоскопии у пациентов основной и контрольной групп, n = 66 (80 глаз)**

Офтальмоскопия отдельных регионов глаза		Основная группа n = 52 глаза		Контрольная группа n = 28 глаз	
Макулярная область	Наличие отека	Пастозность		Отек отсутствует	
	Пигмент	Участки перераспределения пигмента		Распределен равномерно	
	Макулярный рефлекс	Отсутствует		Сохранен	
Диск зрительного нерва	Цвет	Бледно-розовый	46 (88,5 %)	Бледно-розовый	28 (100 %)
		С сероватым оттенком	6 (11,5 %)	С сероватым оттенком	0
	Контур	Ровные четкие		Ровные четкие	
	Эккавация диска, %	Физиологическая 52 (100 %)		Физиологическая 28 (100 %)	
Артериовенозное соотношение, %		1 : 3	28 (53,8 %)	1 : 3	0
		2 : 3	24 (46,2 %)	2 : 3	100

Анализ таблицы 4 показал, что у всех пациентов с неоваскулярной ВМД имеют место изменения макулярной области, характеризующиеся наличием отека макулы, участков перераспределения пигмента, в некоторых случаях изменением цвета диска зрительного нерва и смещением в ряде случаев артериовенозного соотношения.

По данным офтальмологического обследования средние значения показателя остроты зрения пациентов группы контроля составляли ( $0,90 \pm 0,05$ ), уровень офтальмотонуса не превышал 20 мм рт. ст., средний показатель составил ( $18,40 \pm 1,50$ ) мм рт. ст.; по данным ОКТ патологии макулярной области выявлено не было.

Характеристика офтальмологического статуса пациентов с нВМД и катарактой, включенных в исследование, дана в *таблице 5*.

**Таблица 5 – Средние значения показателей, характеризующих офтальмо статус**

Показатель	Основная группа n = 52 глаза	Контрольная группа n = 28 глаз
Данные визометрии, десятичная дробь по Снеллену (M ± m)		
Максимальная корригированная острота зрения	0,21 ± 0,06 *	0,90 ± 0,05
Данные тонометрии, мм рт. ст. (M ± m)		
Внутриглазное давление	18,20 ± 1,30	18,40 ± 1,50
Данные ОКТ, мкм (M ± m)		
Толщина сетчатки в фовеальной области	476,40 ± 25,28 *	200,60 ± 10,70
Толщина сетчатки в парафовеальной области	549,16 ± 18,95 *	305,70 ± 12,80
Высота ОНЭ	106,38 ± 30,95	–
Протяженность ОНЭ	1214,16 ± 344,43	–
Высота ОПЭ	521,26 ± 229,27	–
Протяженность ОПЭ	56,93 ± 27,65	–
Примечание – Сравнение групп проведено с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни; * – p < 0,05.		

Сравнение показателей, характеризующих офтальмо статус у пациентов основной группы с сочетанной патологией – нВМД и катарактой, показало значимое снижение по данным визометрии максимальной корригированной остроты зрения в сравнении со здоровыми пациентами. Параметры тонометрии в обеих группах значимо не различались. Морфометрические показатели макулярной области по данным ОКТ определялись в сравнении только по толщине сетчатки в фовеальной и парафовеальной областях и были повышены у пациентов с нВМД и катарактой. Параметры высоты, протяженности ОНЭ и ОПЭ регистрировались только в основной группе пациентов и характеризовали состояние макулярной зоны лиц с нВМД.

Сформированные подгруппы основной группы были однородны по возрасту, МКОЗ и всем изучаемым параметрам макулярной области по данным ОКТ (таблица 6; p = 0,09–0,89).

**Таблица 6 – Анализ сопоставимости подгрупп 2, 3, 4 основной группы пациентов с нВМД и катарактой в зависимости от планируемого хирургического вмешательства**

Показатели	Группы пациентов в зависимости от хирургического вмешательства до начала лечения			p
	ФЭК + ИОЛ n = 11 глаз (группа 4)	ФЭК + ИОЛ + ИВВ ранибизумаба n = 21 глаз (группа 2)	ФЭК + ИОЛ + ИВВ афлиберцепта n = 20 глаз (группа 3)	
Демографические данные				
Возраст, лет (M±m)	66,80±4,40	67,70±3,50	68,20±4,30	0,89
Данные визометрии, десятичная дробь по Снеллену (M ± m)				
МКОЗ	0,20±0,04	0,19±0,03	0,15±0,05	0,28
Данные ОКТ макулярной области, мкм (M ± m)				
Толщина сетчатки в фовеальной области	520,64±70,57	462,58±91,21	445,27±57,44	0,09
Толщина сетчатки в парафовеальной области	535,00±50,30	538,33±71,66	498,18±38,99	0,29
Высота ОНЭ	96,18±4,35	106,58±8,92	78,82±4,52	0,30
Протяженность ОНЭ	1183,27±97,76	1063,92±87,18	1005,36±80,62	0,19
Высота ОПЭ	63,60±7,89	64,33±9,58	68,18±46,30	0,49
Протяженность ОПЭ	675,50±28,90	686,75±31,16	654,00±24,10	0,78
Примечание – Сравнение групп проведено с использованием непараметрического критерия для множественных сравнений Краскела – Уоллиса.				

Все оперативные вмешательства были выполнены с соблюдением стандартных протоколов операций. Средняя мощность ультразвука составила (16,10±1,58)%, среднее время абсолютного ультразвука – (22,42±2,17) с, среднее эффективное время ультразвука – (4,99±0,96) с. Осложнений в ходе оперативного вмешательства не наблюдали ни в одном случае. В раннем послеоперационном периоде все пациенты получали стандартную терапию, включающую инстилляцию в оперированный глаз антибактериальных препаратов, стероидных и нестероидных противовоспалительных средств.

Данные, характеризующие максимальную корригированную остроту зрения и морфометрические показатели до и после ФЭК и имплантации ИОЛ (группа 4), представлены в *таблице 7*.

**Таблица 7 – Динамика остроты зрения и морфометрических параметров макулярной области после оперативного вмешательства – ФЭК с имплантацией ИОЛ, группа 4, n = 11**

В мкм (M±m)

Параметр	Исходное состояние (1)	После ФЭК с имплантацией ИОЛ			p
		1-й день (2)	3-й день (3)	31-й день (4)	
МКОЗ	0,20±0,04	0,33±0,06	0,36±0,07	0,49±0,10	<0,01 <sub>1-2,3,4</sub>
Толщина сетчатки в фовеальной области	520,64±70,57	475,64±69,23	472,73±69,70	452,20±70,54	0,92
Толщина сетчатки в парафовеальной области	535,00±50,30	487,91±52,26	501,00±55,22	491,10±49,12	0,96
Высота ОНЭ	96,18±4,35	92,82±5,63	87,82±5,83	88,30±9,16	0,12
Протяженность ОНЭ	1183,27±97,76	1050,27±39,55	1056,91±36,84	1026,50±84,86	0,33
Примечания 1 МКОЗ – максимальная корригированная острота зрения, оцененная в десятичных дробях по Снеллену. 2 Внутригрупповое сравнение в динамике проводили с применением непараметрического критерия Фридмана с последующим использованием критерия Вилкоксона.					

У большинства включенных в четвертую группу пациентов, которым выполнялась ФЭК с имплантацией ИОЛ, исходно определялась ОНЭ (8 глаз, 72,7%), фиброз не был выявлен ни в одном случае. После проведенного оперативного вмешательства – ФЭК с имплантацией ИОЛ у всех пациентов отмечали повышение МКОЗ в среднем на 1 строку по таблице Сивцева – Головина уже на первый день после операции, на последующих сроках наблюдения МКОЗ продолжала нарастать и к 31-му дню (1 месяц) после вмешательства в среднем увеличилась на 3 строки и составила (0,49±0,10) (таблица 7). При анализе параметров макулярной области, оцениваемых с помощью спектральной ОКТ, на всех сроках послеоперационного наблюдения статистически значимых различий с исходными показателями

выявлено не было ( $p=0,12-0,96$ , критерий Вилкоксона) (таблица 7). На одном глазу (9,1 %) после ФЭК с имплантацией ИОЛ на первый день после операции не определялась ранее имеющаяся плоская (до 42 мкм) ОНЭ, данный результат сохранялся при последующих осмотрах и проведении ОКТ макулярной области.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что проведение ФЭК с имплантацией ИОЛ у пациентов с сочетанной патологией – нВМД и возрастной катарактой приводит к повышению остроты зрения уже на первый день наблюдения после оперативного вмешательства и не ухудшает течение нВМД в послеоперационном периоде (31 день наблюдения – 1 месяц) по данным ОКТ макулярной области.

### **3.2. Оценка влияния одномоментной факоемульсификации катаракты с имплантацией интраокулярной линзы и интравитреальным введением ингибиторов ангиогенеза на морфометрические параметры макулярной области у лиц с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией**

Для оценки влияния одномоментной ФЭК с имплантацией ИОЛ и ИВВ ингибиторов ангиогенеза ранибизумаба и афлиберцепта на состояние макулярной области у лиц с нВМД отдельно был проведен анализ динамики остроты зрения и параметров макулярной области по данным ОКТ во второй (ФЭК + ИОЛ + ИВВ ранибизумаба) и третьей (ФЭК + ИОЛ + ИВВ афлиберцепта) группах исследования (таблица 8).

**Таблица 8 – Динамика остроты зрения и морфометрических параметров макулярной области после сочетанного оперативного вмешательства – ФЭК с имплантацией ИОЛ и ИВВ ранибизумаба, группа 2, n=21 глаз**

В мкм ( $M \pm m$ )

Параметр	Исходное состояние (1)	После ФЭК с имплантацией ИОЛ и ИВВ ранибизумаба			p
		1-й день (2)	3-й день (3)	31-й день (4)	
МКОЗ	0,19±0,03	0,23±0,02	0,37±0,02	0,36±0,01	< <b>0,01</b> <sub>1-2,3,4</sub>
Толщина сетчатки в фовеальной области	462,58±91,21	359,83±75,40	339,17±71,30	305,73±37,25	<b>0,03</b> <sub>1-4</sub>
Толщина сетчатки в парафовеальной области	538,33±71,66	477,67±65,01	463,08±58,38	439,82±58,09	0,05
Высота ОНЭ	106,58±8,92	81,75±25,27	72,92±24,31	15,64±5,99	< <b>0,01</b> <sub>1,2,3-4</sub>
Протяженность ОНЭ	1063,92±87,18	826,08±21,04	784,92±19,73	314,45±14,78	< <b>0,01</b> <sub>1,2,3-4</sub>
Высота ОПЭ	64,33±9,58	52,58±3,93	52,67±3,80	28,73±8,73	< <b>0,01</b> <sub>1,2,3-4</sub>
Протяженность ОПЭ	686,75±31,16	481,17±22,50	474,83±25,19	300,91±30,91	< <b>0,01</b> <sub>1,2,3-4</sub>
Примечания 1 МКОЗ – максимальная корригированная острота зрения, оцененная в десятичных дробях по Снеллену. 2 Внутригрупповое сравнение в динамике проводили с применением непараметрического критерия Фридмана с последующим использованием критерия Вилкоксона.					

Согласно параметрам, приведенным в таблице 8, улучшение состояния макулярной области по данным ОКТ сопровождалось статистически значимым повышением остроты зрения в среднем на 0,13, уже на первый день после ФЭК с имплантацией ИОЛ и ИВВ ранибизумаба, и связано это прежде всего с хирургией катаракты и имплантацией ИОЛ.

Проведенная в динамике ОКТ показала, что интравитреальное введение ранибизумаба приводит к значимым изменениям морфометрических показателей на 31-й день (1 месяц) от начала терапии в виде уменьшения толщины сетчатки в фовеальной области, высоты и протяженности ОНЭ и ОПЭ.

Толщина сетчатки в парафовеальной области демонстрировала на 31-й день (1 месяц) стойкую тенденцию к снижению.

Далее, в *таблице 9*, представлены показатели остроты зрения и данные ОКТ в динамике после комбинированного хирургического лечения – ФЭК с имплантацией ИОЛ и ИВВ афлиберцепта.

**Таблица 9 – Динамика остроты зрения и морфометрических параметров макулярной области после комбинированного оперативного вмешательства – ФЭК с имплантацией ИОЛ и ИВВ афлиберцепта, группа 3, n = 20**

В мкм (M ± m)

Параметр	Исходное состояние (1)	После ФЭК с имплантацией ИОЛ и ИВВ афлиберцепта			p
		1-й день (2)	3-й день (3)	31-й день (4)	
МКОЗ	0,15 ± 0,05	0,23 ± 0,02	0,30 ± 0,03	0,28 ± 0,01	< 0,01 <sub>1-2,3,4</sub>
Толщина сетчатки в фовеальной области	445,27 ± 57,44	371,18 ± 19,45	364,18 ± 12,91	267,45 ± 16,74	< 0,01 <sub>4-1,2,3</sub>
Толщина сетчатки в парафовеальной области	498,18 ± 38,99	449,45 ± 34,50	426,64 ± 31,41	374,36 ± 20,77	< 0,01 <sub>4-1,2,3</sub>
Высота ОНЭ	78,82 ± 4,52	65,64 ± 21,61	76,36 ± 28,46	16,82 ± 6,14	< 0,01 <sub>4-1,2,3</sub>
Протяженность ОНЭ	1005,36 ± 80,62	848,00 ± 32,44	803,45 ± 33,52	202,45 ± 10,82	< 0,01 <sub>4-1,2,3</sub>
Высота ОПЭ	68,18 ± 46,30	57,73 ± 13,16	59,18 ± 19,88	50,73 ± 39,34	0,23
Протяженность ОПЭ	654,00 ± 24,10	675,45 ± 75,65	640,00 ± 84,66	556,36 ± 21,61	< 0,01 <sub>4-1,2,3</sub>
Примечания 1 МКОЗ – максимальная скорректированная острота зрения, оцененная в десятичных дробях по Снеллену. 2 Внутригрупповое сравнение в динамике проводили с применением непараметрического критерия Фридмана с последующим использованием критерия Вилкоксона.					

Анализ данных, представленных в *таблице 9*, показал, что применение комбинированной терапии – ФЭК с имплантацией ИОЛ и ИВВ афлиберцепта также приводит к значительному улучшению МКОЗ уже на первые сутки после операции и положительной динамике показателей ОКТ: значимому уменьшению толщины сетчатки в фовеальной и парафовеальной области за счет уменьшения отека, снижению высоты и протяженности ОНЭ, протяженности ОПЭ на 31-й день (1 месяц) после оперативного вмешательства с ИВВ афлиберцепта.

Показатель высоты ОПЭ уменьшился на уровне статистической тенденции, вероятно, за счет большого разброса индивидуальных показателей.

Таким образом, полученные нами данные о применении ингибиторов ангиогенеза в комбинированном лечении нВМД и катаракты свидетельствуют о положительном влиянии ИВВ ранибизумаба и/или афлиберцепта у лиц с нВМД в сочетании с катарактой на состояние макулярной области, заключающемся в однонаправленном изменении морфометрических показателей по данным ОКТ в динамике проведенной терапии, при этом максимальные изменения показателей получены на 31-й день (1 месяц) после проведенной терапии.

Комбинация хирургического лечения катаракты и нВМД с применением ФЭК с имплантацией ИОЛ и ИВВ ингибиторов ангиогенеза позволяет уже на первый день после операции улучшить показатель МКОЗ за счет ИОЛ и в динамике по данным ОКТ значительно улучшить показатели морфометрии, характеризующие положительное влияние ранибизумаба и афлиберцепта на течение нВМД.

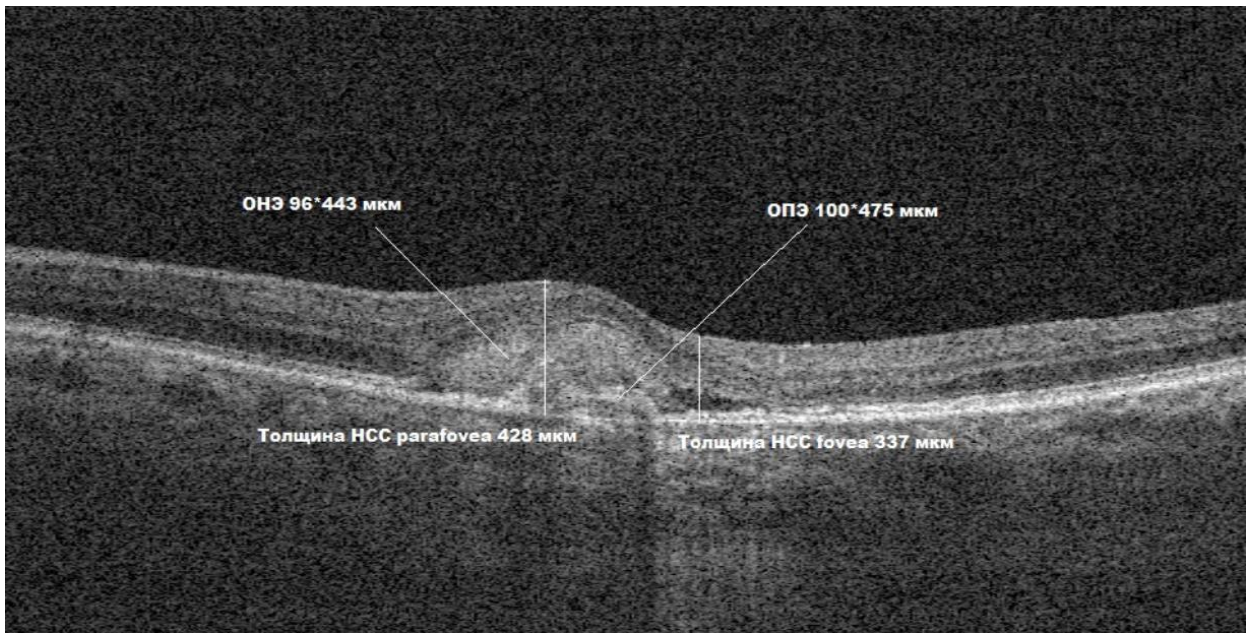
### **Клинические примеры применения ингибиторов ангиогенеза ранибизумаба и афлиберцепта**

#### ***Клинический пример 1***

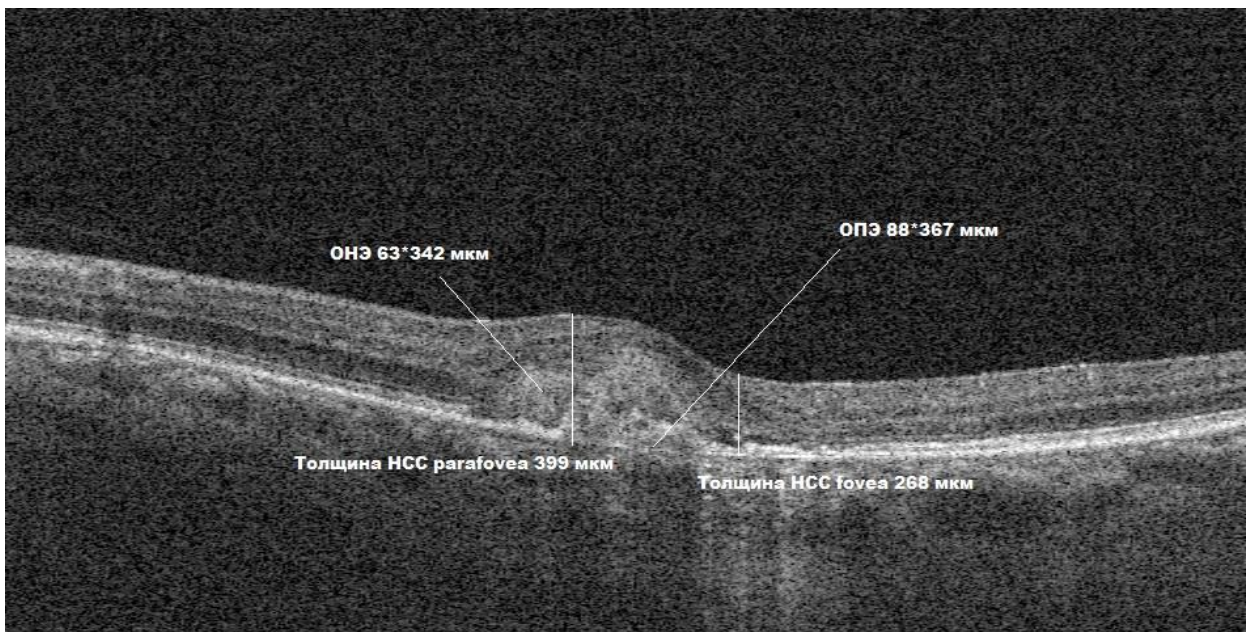
Пациент Б., 68 лет, поступил в офтальмологическое отделение ГБУЗ ЧОКБ в сентябре 2015 года. Жалобы при поступлении на снижение зрения.

Динамика морфометрических показателей макулярной области по данным ОКТ на фоне проведения ФЭК с имплантацией ИОЛ и одномоментного интравитреального введения ранибизумаба показана на *рисунках 2а–2г*.

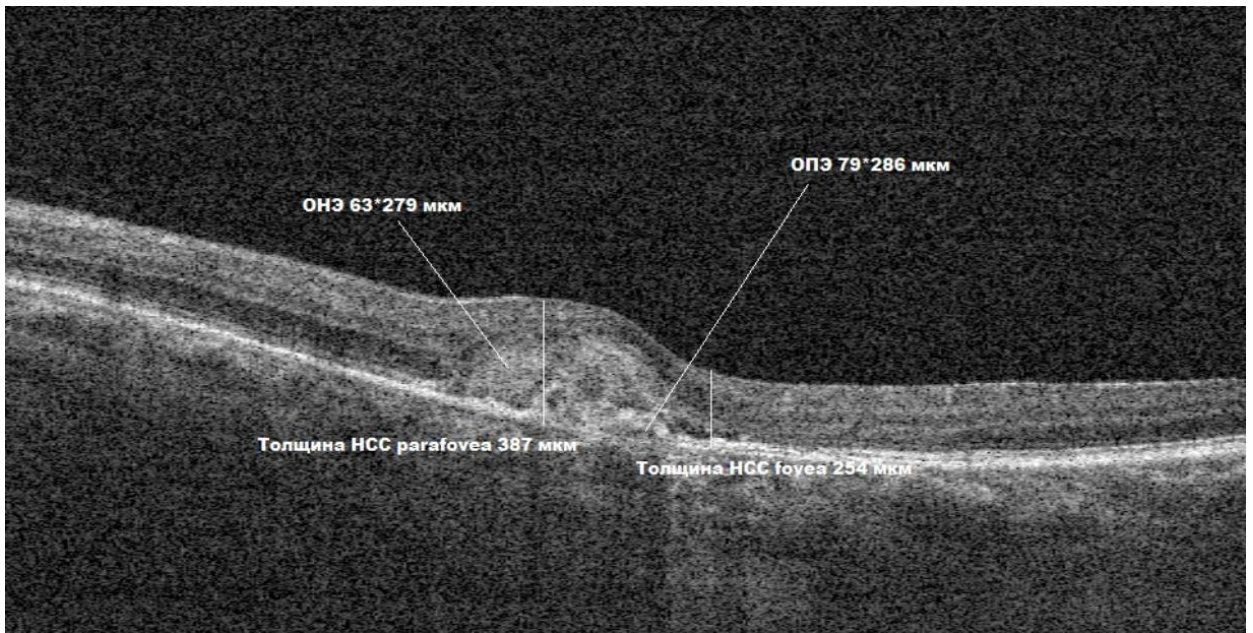




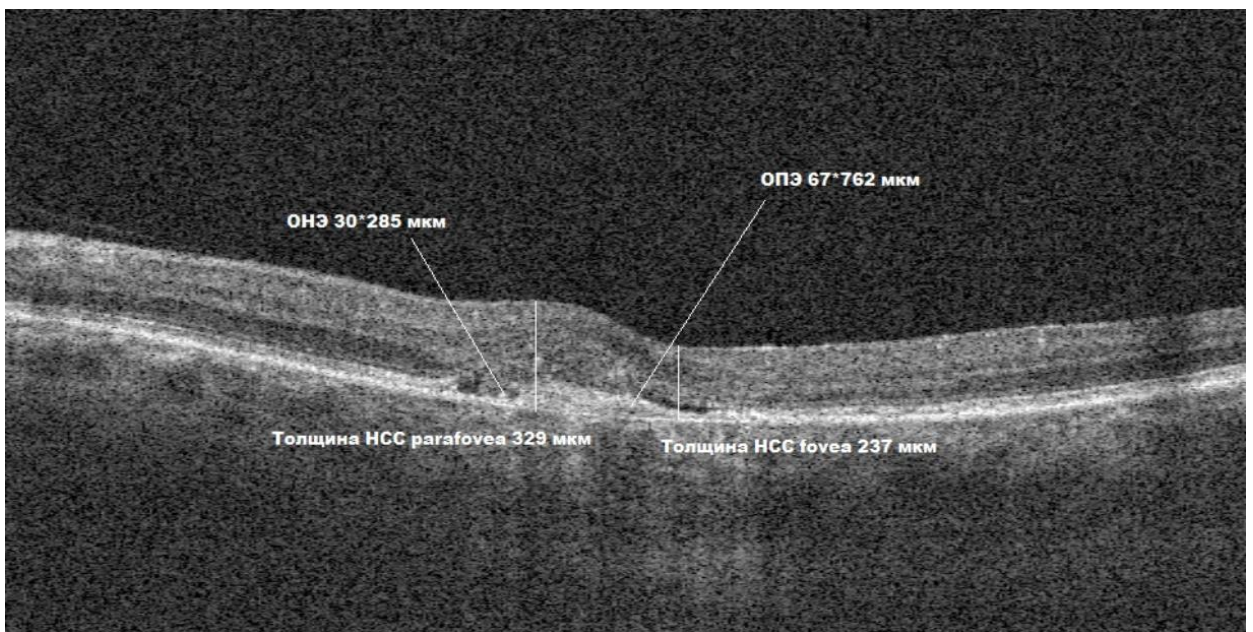
**Рисунок 2а – Высота отслойки (первая цифра) и протяженность (вторая цифра) пигментного эпителия (ОПЭ); высота отслойки (первая цифра) и протяженность (вторая цифра) нейроэпителия (ОНЭ) сетчатки до начала комбинированного лечения, мкм**



**Рисунок 2б – Высота отслойки (первая цифра) и протяженность (вторая цифра) пигментного эпителия (ОПЭ); высота отслойки (первая цифра) и протяженность (вторая цифра) нейроэпителия (ОНЭ) сетчатки на первый день после проведения комбинированного лечения, мкм**



**Рисунок 2в – Высота отслойки (первая цифра) и протяженность (вторая цифра) пигментного эпителия (ОПЭ); высота отслойки (первая цифра) и протяженность (вторая цифра) нейроэпителия (ОНЭ) сетчатки на третий день после проведения комбинированного лечения, мкм**



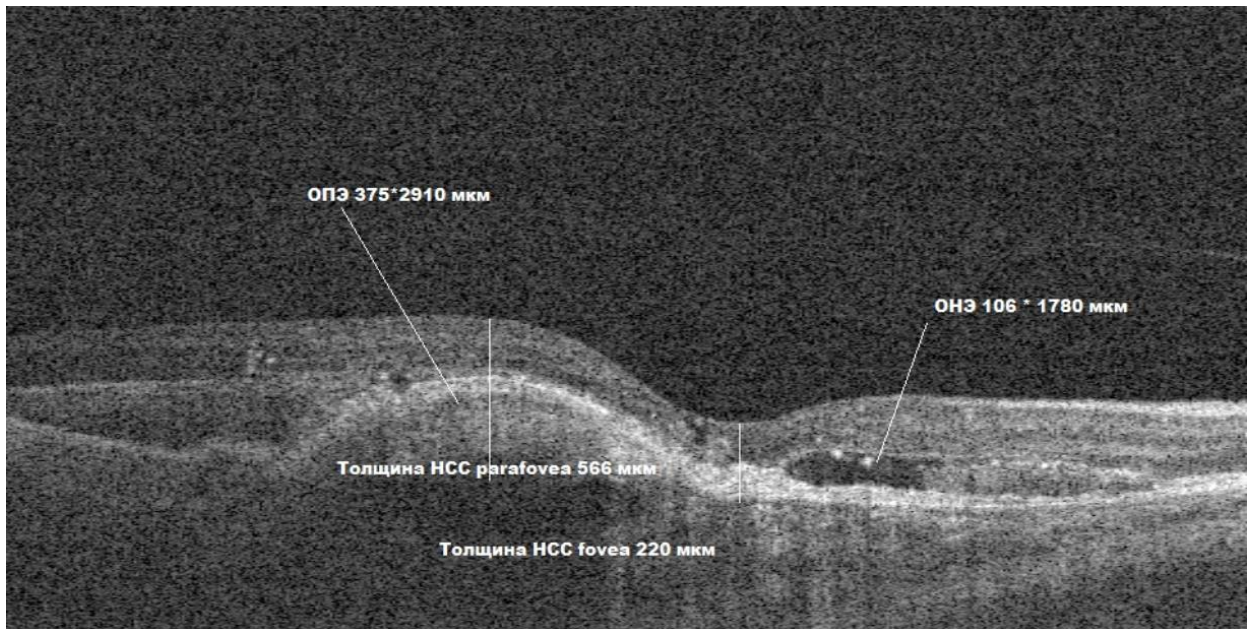
**Рисунок 2г – Высота отслойки (первая цифра) и протяженность (вторая цифра) пигментного эпителия (ОПЭ); высота отслойки (первая цифра) и протяженность (вторая цифра) нейроэпителия (ОНЭ) сетчатки на 31-й день (1 месяц) после проведения комбинированного лечения, мкм**

*Заключение:* После проведения комбинированного лечения у пациента отмечено улучшение МКОЗ на 2 строки по таблице Сивцева, высота отслойки нейроэпителия уменьшилась с 96 до 30 мкм, пигментного эпителия – со 100 мкм до начала лечения до 67 мкм на 31-й день (1 месяц) после комбинированной терапии, также отмечено уменьшение протяженности отслойки пигментного и нейроэпителия сетчатки и ее толщины в фовеальной и парафовеальной области.

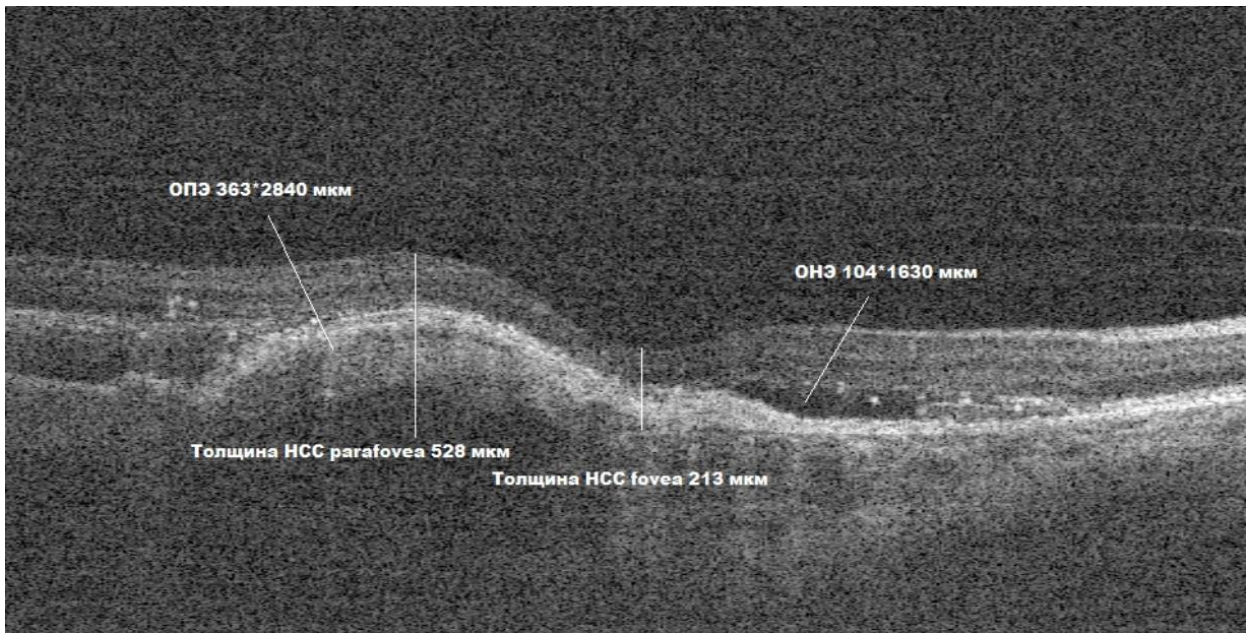
### ***Клинический пример 2***

Пациентка С., 72 года, поступила в офтальмологическое отделение ГБУЗ ЧОКБ в июне 2015 года. Жалобы при поступлении на снижение зрения.

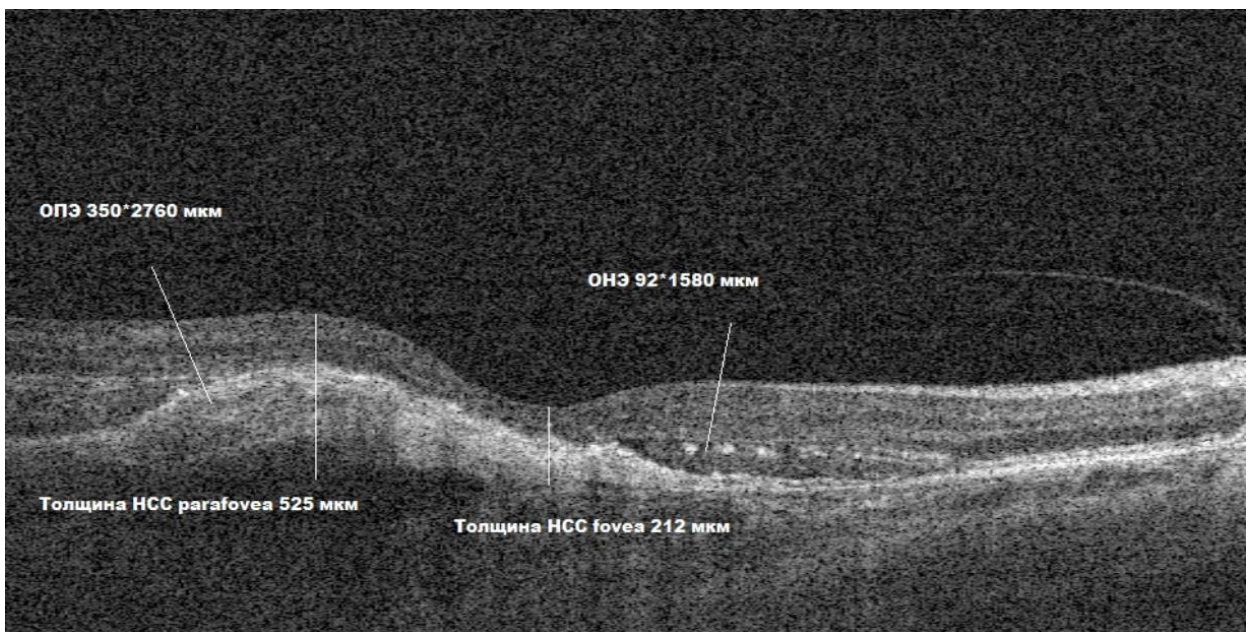
Динамика морфометрических показателей макулярной области по данным ОКТ на фоне проведения ФЭК с имплантацией ИОЛ и одномоментного интравитреального введения афлиберцепта показана на *рисунках 3а–3г*.



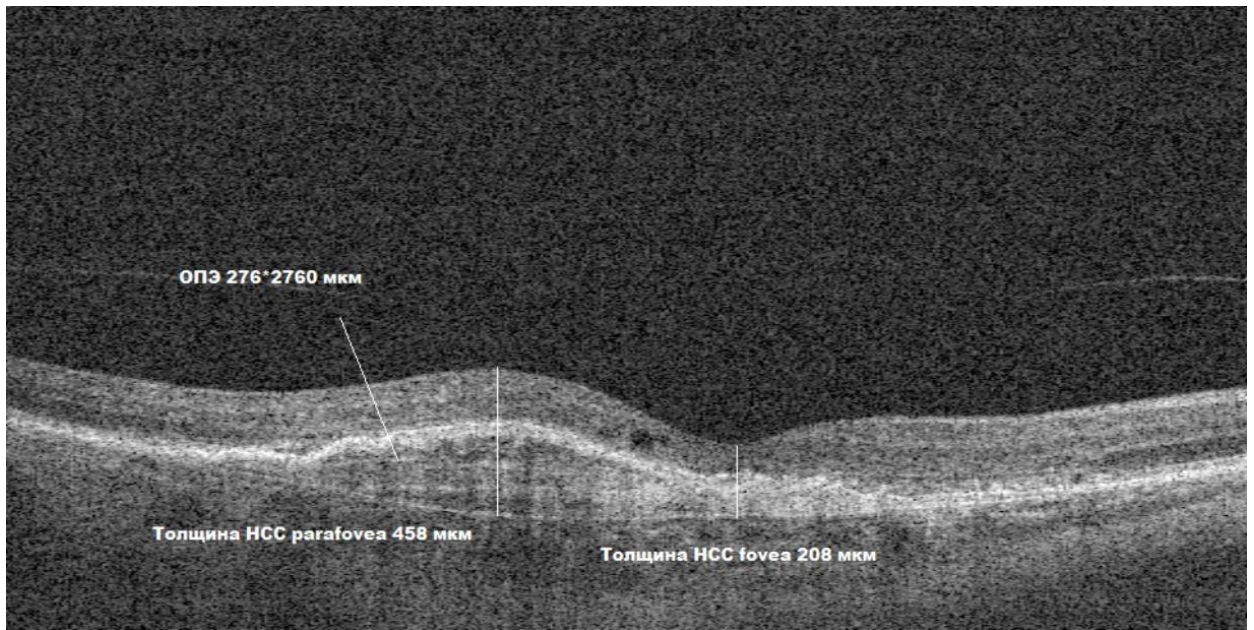
**Рисунок 3а – Высота отслойки (первая цифра) и протяженность (вторая цифра) пигментного эпителия (ОПЭ); высота отслойки (первая цифра) и протяженность (вторая цифра) нейроэпителия (ОНЭ) сетчатки до начала комбинированного лечения, мкм**



**Рисунок 3б – Высота отслойки (первая цифра) и протяженность (вторая цифра) пигментного эпителия (ОПЭ); высота отслойки (первая цифра) и протяженность (вторая цифра) нейроэпителия (ОНЭ) сетчатки на первый день после проведения комбинированного лечения, мкм**



**Рисунок 3в – Высота отслойки (первая цифра) и протяженность (вторая цифра) пигментного эпителия (ОПЭ); высота отслойки (первая цифра) и протяженность (вторая цифра) нейроэпителия (ОНЭ) сетчатки на третий день после проведения комбинированного лечения, мкм**



**Рисунок 3г – Высота отслойки (первая цифра) и протяженность (вторая цифра) пигментного эпителия (ОПЭ); высота отслойки (первая цифра) и протяженность (вторая цифра) нейроэпителия (ОНЭ) сетчатки на 31-й день (1 месяц) после проведения комбинированного лечения, мкм**

*Заключение:* После проведения комбинированного лечения в динамике у пациента отмечено улучшение МКОЗ на 1 строку по таблице Сивцева, высота отслойки нейроэпителия несколько уменьшилась – с 375 до 276 мкм, высота и протяженность отслойки пигментного эпителия значительно уменьшились с 106/1780 мкм до начала лечения до полного исчезновения отслойки нейроэпителия (0/0 мкм) на 31-й день (1 месяц) после комбинированной терапии, отмечено уменьшение толщины сетчатки в фовеальной и парафовеальной области.

## **ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЕКРЕТОРНОГО ИММУНИТЕТА ГЛАЗА В ДИНАМИКЕ КОМБИНИРОВАННОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ И КАТАРАКТЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИНГИБИТОРОВ АНГИОГЕНЕЗА**

Особенности иммунной системы глаза как органа, обладающего иммунной привилегией, заключаются в обеспечении толерантности по отношению к собственным антигенам глаза за счет ряда механизмов, включающих наличие гематофтальмического барьера, конституциональной неполноценности дренажной лимфатической системы, слабой экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости МНС I и II типа, феномена АСАID (от англ. anterior chamber-associated immune deviation) в субретинальном пространстве, обеспечивающего иммунное отклонение при попадании растворимых антигенов в переднюю камеру глаза.

Гематофтальмический барьер (ГОб) – система гистогематических структур, включающих сосуды радужной оболочки, эпителий цилиарного тела, пигментный эпителий сетчатки, ретинальные сосуды. Для понимания иммунных механизмов реагирования важно помнить, что конъюнктив, в том числе зона лимба, дренажная система и слезная железа, содержат глазоассоциированную лимфоидную ткань, представляющую собой особый компартмент иммунной системы, связанный со слизистыми оболочками. В состав ЕАLT входят лимфоциты и плазматические клетки, высокий кубовидный эндотелий посткапиллярных венул, покрытые лимфоэпителием фолликулярные скопления В-лимфоцитов, то есть все компоненты, необходимые для гуморального иммунного ответа. Собственная ткань ЕАLT содержит Т- и В-лимфоциты, плазматические клетки, фибробласты, макрофаги, дендритные клетки, которые могут мигрировать, взаимодействовать друг с другом посредством активных молекул: цитокинов, молекул адгезии, хемокинов.

Для оценки местного иммунитета слизистой глаза в качестве материала для исследования большинством авторов предлагается слезная жидкость [174, 178]. Учитывая, что объем слезной жидкости, получаемый у пациента, весьма незначителен и составляет не более 1 мл, возникают закономерные сложности в проведении многокомпонентных исследований, что требует повторных заборов слезной жидкости. Современным альтернативным способом выполнения серии иммунологических исследований в малом объеме биологического материала является проведение высокотехнологичного мультиплексного анализа, позволяющего проводить определение биологически активных молекул в минимальном объеме слезной или иной жидкости (0,25–0,5 мл). Для решения одной из поставленных в исследовании задач с целью детекции количества цитокинов в слезной жидкости и водянистой влаге передней камеры глаза нами применен мультиплексный анализ на аппарате Luminex Magpix (США) [64, 78].

#### **4.1. Оценка иммунологических показателей секреторного иммунитета глаза при сочетанной патологии – неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации и катаракте**

Фоновые концентрации цитокинов, хемокинов, факторов роста синтезируются преимущественно клетками EALT слезных желез, радужки и ресничного тела, эпителия роговицы и хрусталика, пигментного эпителия и микроглии сетчатки, сосудистого эндотелия для обеспечения нормального функционирования иммунного аппарата глаза и могут в нормальных условиях присутствовать в слезной жидкости, принимая непосредственное участие в иммунорегуляции и реализации феномена «иммунного отклонения» АСАID.

Патофизиологической основой развития нВМД и ряда сопутствующих патологий, в том числе катаракты, является развитие паравоспалительных и собственно воспалительных изменений в тканях глаза, нарушение целостности гематоретинального барьера, сопровождающееся повышением

проницаемости сосудов сетчатки и усилением процессов неоваскуляризации вследствие повышения экспрессии VEGF.

В связи с этим в слезной жидкости и влаге передней камеры глаза у пациентов с нВМД и катарактой методом мультиплексного анализа нами были изучены концентрации ряда провоспалительных и регуляторных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-15, IL-17A, IL-1 $\beta$ , IL-1RA, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IFN- $\gamma$ ), IP-10, MIP-1 $\alpha$  и MIP-1 $\beta$ ; факторов роста: bFGF, хемокина эотаксина, G-CSF, GM-CSF, PDGF, TGF- $\beta$ , VEGF; RANTES, MCP-1 – всего 28 биологически активных веществ; количественные результаты выражали в пг/мл.

Результаты исследования уровней провоспалительных цитокинов, индуцибельного протеина, макрофагальных воспалительных белков и пептидов, обладающих свойствами хемоаттракции, в слезной жидкости у пациентов с нВМД и катарактой представлены в *таблице 10*.

**Таблица 10 – Концентрация биологически активных молекул провоспалительной направленности при нВМД и катаракте в слезной жидкости**

В пг/мл (M $\pm$ m)

Биологически активные вещества	Группа контроля n = 28 глаз	Группа основная, нВМД + катаракта, n = 52 глаза	p
1	2	3	4
Цитокины провоспалительной направленности действия			
IFN- $\gamma$	112,62 $\pm$ 6,28	128,34 $\pm$ 7,85	<b>0,02</b>
TNF- $\alpha$	61,09 $\pm$ 16,61	58,10 $\pm$ 10,07	0,11
IL-12p70	45,31 $\pm$ 10,19	44,61 $\pm$ 5,91	0,30
IL-17A	26,39 $\pm$ 8,39	22,17 $\pm$ 4,58	0,27
IL-1 $\beta$	4,40 $\pm$ 1,08	4,92 $\pm$ 0,80	0,24
IL-6	13,81 $\pm$ 3,46	19,83 $\pm$ 3,93	0,24



1	2	3	4
Хемокины			
Eotaxin	25,12±6,05	22,71±4,58	0,77
IL-8	40,52±8,28	57,09±10,95	0,20
IP-10	3321,31±336,19	5906,32±267,69	<b>0,004</b>
MCP-1	64,17±14,98	65,55±12,68	0,78
MIP-1 $\alpha$	2,98±0,55	2,90±0,51	0,78
MIP-1 $\beta$	4,06±1,13	9,99±2,59	<b>0,04</b>
RANTES	14,48±3,12	46,34±2,32	<b>0,02</b>
Примечание – При $p < 0,05$ различия между группами считались значимыми (непараметрический критерий Манна – Уитни).			

Исследования показали, что слезная жидкость здоровых глаз содержит лабораторно определяемые фоновые концентрации цитокинов, в том числе и провоспалительной направленности: TNF- $\alpha$ , IL-12p70, IL-17A, IL-1 $\beta$ , IL-6, при этом концентрация только IFN- $\gamma$  в группе пациентов с нВМД и катарактой была значимо выше, чем в слезе здоровых глаз. В то же время концентрации IP-10, RANTES и MIP-1 $\beta$  также значимо превышали уровни данных хемокинов в слезе группы контроля ( $p=0,004$ ,  $p=0,02$  и  $p=0,04$  соответственно), что может отражать процесс привлечения активированных Т-клеток в очаг воспаления. Известно, что IP-10 является членом субсемейства СХС-хемокинов, экспрессируемых моноцитами при активации. Высокая экспрессия IP-10, обладающего рядом плейотропных свойств, обеспечивает миграцию NK- и Т-клеток, регуляцию функциональной активности Th1-лимфоцитов, модуляцию молекул адгезии. Важнейшим свойством цитокина является ингибирование ангиогенеза.

В исследовании F. M. Mo и соавт. (2010), проведенном на энуклеированных глазах, было показано повышенное содержание IP-10, экспрессируемого клетками эндотелия новообразованных сосудов, в клетках пигментного эпителия сетчатки и в нейросенсорной сетчатке, исходя из чего

авторы пришли к выводу, что данный хемокин может служить ранним биологическим маркером ВМД [143].

RANTES (Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted) – хемокин, выделяемый Т-клетками при активации, является хемоаттрактантом для моноцитов и Т-клеток фенотипа  $CD4^+/CD45RO^+$ , его концентрация в тканях увеличивается при активации и инфильтрации последних моноцитами. Параллельно с RANTES происходит повышение концентрации макрофагального воспалительного белка  $1\beta$  в слезной жидкости пациентов с нВМД и катарактой более чем в 2 раза, что может свидетельствовать о повышении хемоаттрактантной активности лейкоцитов за счет повышения внутриклеточной концентрации кальция, повышения экспрессии молекул адгезии. Также экспериментально продемонстрировано усиление притока лимфоцитов к месту интрадермальной инъекции MIP- $1\beta$  [129]. Кроме того, показано, что MIP- $1\beta$  оказывает хемотактический и провоспалительный эффект, а также может способствовать гомеостазу [136]. Так, зафиксированные нами повышенные концентрации IFN- $\gamma$ , RANTES и MIP- $1\beta$  у лиц с нВМД и возрастной катарактой в сравнении с возрастной нормой свидетельствуют о повышении провоспалительного и хемотаксического потенциала EALT, принимающей непосредственное участие в патогенезе изучаемой патологии.

Изучение концентраций цитокинов с противовоспалительным и регуляторным механизмом действия у пациентов с нВМД и катарактой (*таблица 11*) показало достоверный рост уровня антагониста рецептора к интерлейкину-1 (IL-1RA) у пациентов основной группы, что можно расценивать как проявление саногенетических реакций, обеспечивающих защиту тканей глаза от действия провоспалительного цитокина IL-1 путем конкурентного ингибирования гомологичных рецепторов. В то же время молекула IL-1RA обладает рядом эффектов, способствующих локальной вазодилатации путем стимуляции синтеза простагландинов и оксида азота.

**Таблица 11 – Уровни противовоспалительных и регуляторных цитокинов и факторов роста в слезной жидкости**

В пг/мл ( $M \pm m$ )

Биологически активные вещества	Группа контроля, n = 28 глаз	Группа основная, нВМД + катаракта, n = 52 глаза	p
Цитокины с противовоспалительными и регуляторными свойствами			
IL-10	17,76 ± 2,11	14,84 ± 3,14	0,60
IL-13	8,74 ± 2,25	8,94 ± 1,72	0,44
IL-15	10,66 ± 2,81	12,25 ± 2,60	0,28
IL-4	3,12 ± 0,74	4,13 ± 0,74	0,19
IL-5	14,77 ± 3,84	15,86 ± 3,13	0,11
IL-1RA	236,81 ± 65,76	1228,65 ± 404,71	<b>0,01</b>
IL-2	7,17 ± 2,80	7,11 ± 2,04	0,70
IL-7	34,54 ± 6,45	46,10 ± 7,35	0,28
IL-9	15,20 ± 4,08	15,22 ± 4,10	0,48
Факторы роста			
bFGF	18,81 ± 4,71	29,86 ± 4,25	<b>0,03</b>
G-CSF	176,66 ± 119,73	69,49 ± 12,54	0,47
GM-CSF	7,06 ± 3,10	10,02 ± 3,05	0,54
PDGF	42,38 ± 11,08	45,79 ± 7,46	0,25
VEGF	86,72 ± 3,82	209,54 ± 6,80	<b>0,001</b>
TGF-β	42,13 ± 2,41	24,62 ± 3,13	<b>0,0012</b>
Примечание – $p < 0,05$ , различия между группами получены с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни.			

Концентрация основного фактора роста фибробластов (bFGF) в слезной жидкости пациентов с нВМД и катарактой статистически значимо более чем в 1,5 раза превышала таковую в слезной жидкости условно здоровых лиц ( $p=0,03$ ) (таблица 11). Известно, что bFGF является одним из 22 белков семейства факторов роста фибробластов, участвующих в ангиогенезе, заживлении ран и развитии эмбриона [63, 92, 182]. Нами также зафиксировано многократное повышение концентрации патогенетически значимого в развитии нВМД фактора роста эндотелия сосудов в слезной жидкости на фоне снижения концентрации трансформирующего фактора роста бета: наряду

с другими последний формирует иммуносупрессивную интраокулярную среду. Снижение концентрации TGF- $\beta$  в слезной жидкости может свидетельствовать о потере иммунной привилегии глаза и лежать в основе развития аутоиммунных воспалительных и паравоспалительных реакций.

Межгрупповые различия по остальным изучаемым цитокинам установлены не были ( $p=0,11-0,70$ ) (таблица 11). Отсутствие значимых различий по другим биологически активным молекулам с группой контроля, вероятно, обусловлено тем, что изучаемая патология – нВМД и катаракта – являются хроническим процессом.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что слезная жидкость содержит различные иммунные факторы, определяющие систему регуляции местного иммунитета глаза. Статистически значимые межгрупповые различия показателей пациентов с нВМД в сочетании с катарактой и аналогичных показателей слезной жидкости здоровых лиц того же возраста в отношении концентрации провоспалительных пептидов (IFN- $\gamma$ , IP-10, RANTES и MIP-1 $\beta$ ), противовоспалительных (IL-1RA, bFGF, TGF- $\beta$ ), а также факторов, участвующих в процессах ангиогенеза (VEGF), позволяют сделать предположение о важнейшей патогенетической роли данных биологически активных молекул в патогенезе нВМД и возрастной катаракты.

Литературные данные указывают, что развитие нВМД связано с формированием нейродегенеративного поражения глаз, при котором установлена четкая связь между развитием атрофических поражений с неоваскуляризацией сетчатки и системой комплемента, активностью макрофагов, лимфоцитов, тучных клеток и фибробластов [85]. Триггерами развития паравоспалительных реакций могут выступать экстрацеллюлярные депозиты ( друзы) между мембраной Бруха и пигментным эпителием сетчатки, компоненты комплемента, цитокины, окисленные липопротеины, свободные радикалы, что сопровождается нарушением интраокулярных иммуносупрессивных механизмов и контактом аутоантигенов глаза с иммунокомпетентными клетками, что приводит к потере иммунной

толерантности. Согласно нашим исследованиям, при формировании нВМД в сочетании с возрастной катарактой имеет место повышение провоспалительного потенциала EALT (IFN- $\gamma$ , IP-10, RANTES и MIP-1 $\beta$ ), усиление процессов неоангиогенеза (bFGF, VEGF), включение ряда саногенетических реакций (IL-1RA) на фоне изменения иммуносупрессивной интраокулярной среды глаза (TGF- $\beta$ ).

Поскольку паравоспаление считается важнейшим механизмом развития нВМД и локальным триггером ретинального паравоспаления, сопровождающегося активацией микроглии, ретинальной миграцией, активацией системы комплемента в мембране Бруха и на пигментных эпителиоцитах сетчатки, нами проведено изучение биологически активных молекул во влаге передней камеры глаза, не имеющей дренирующих лимфатических сосудов, в сравнении с показателями слезной жидкости у пациентов с нВМД в сочетании с катарактой и слезной жидкости здоровых глаз. Результаты исследования представлены в *таблице 12*.

**Таблица 12 – Содержание БАВ провоспалительной направленности в слезной жидкости и влаге передней камеры у пациентов с нВМД и катарактой и в слезной жидкости здоровых глаз**

В пг/мл (M $\pm$ m)

Биологически активные вещества	Концентрация в слезной жидкости здоровых глаз, n = 28 глаз (1)	Концентрация в слезной жидкости, нВМД + катаракта, n = 52 глаза (2)	Концентрация во влаге передней камеры, нВМД + катаракта, n = 52 глаза (3)	p
1	2	3	4	5
Цитокины провоспалительной направленности действия				
IFN- $\gamma$	112,62 $\pm$ 6,28	128,34 $\pm$ 7,85	10,09 $\pm$ 3,13	<0,01 <sub>1,2-3</sub>
TNF- $\alpha$	61,09 $\pm$ 16,61	58,10 $\pm$ 10,07	4,49 $\pm$ 1,08	<0,01 <sub>1,2-3</sub>
IL-12p70	45,31 $\pm$ 10,19	44,61 $\pm$ 5,91	12,05 $\pm$ 1,69	<0,01 <sub>1,2-3</sub>
IL-17A	26,39 $\pm$ 8,39	22,17 $\pm$ 4,58	8,22 $\pm$ 1,18	<0,01 <sub>1,2-3</sub>
IL-1 $\beta$	4,40 $\pm$ 1,08	4,92 $\pm$ 0,80	0,23 $\pm$ 0,10	<0,01 <sub>1,2-3</sub>
IL-6	13,81 $\pm$ 3,46	19,83 $\pm$ 3,93	4,25 $\pm$ 0,90	<0,01 <sub>1,2-3</sub>

1	2	3	4	5
Хемокины				
Eotaxin	25,12±6,05	22,71±4,58	4,80±0,77	<0,01 <sub>1,2-3</sub>
IL-8	40,52±8,28	57,09±10,95	3,02±1,28	<0,01 <sub>1,2-3</sub>
IP-10	3321,31±336,19	5906,32±267,69	211,67±43,76	<0,01 <sub>1,2-3</sub>
MCP-1	64,17±14,98	65,55±12,68	28,33±7,86	<0,01 <sub>1,2-3</sub>
MIP-1 $\alpha$	2,98±0,55	2,90±0,51	0,44±0,06	<0,01 <sub>1,2-3</sub>
MIP-1 $\beta$	4,06±1,13	9,99±2,59	4,14±1,85	<0,01 <sub>2-1,3</sub>
RANTES	14,48±3,12	46,34±2,32	16,06±1,67	<0,01 <sub>2-1,3</sub>
Примечание – $p < 0,05$ , различия между группами получены с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни.				

Как видно из таблицы 12, концентрация провоспалительных цитокинов и ряда хемокинов во влаге передней камеры глаза оказалась в несколько раз ниже в сравнении с аналогичными показателями в слезной жидкости здоровых и больных глаз. Наибольшее превышение концентрации в слезной жидкости относительно влаги передней камеры было получено для IL-1 $\beta$  (в 21,4 раза), IL-8 (в 18,9 раза) и IP-10 (в 27,9 раза).

Однако концентрация MIP-1 $\beta$  и RANTES во влаге передней камеры глаза не имела значимых различий с показателями слезной жидкости здоровых глаз, но оставалась более низкой в сравнении с показателями слезной жидкости пациентов с нВМД и катарактой.

Ряд исследований подтверждает наличие иммуносупрессивной интраокулярной среды, которая обеспечивается определенным уровнем секреции эндотелием роговицы, пигментным эпителием, клетками цилиарного тела, клетками Мюллера иммуносупрессивных веществ, низкомолекулярных пептидов – TGF- $\beta$ ,  $\alpha$ -меланоцитстимулирующего гормона ( $\alpha$ -MSH), вазоактивного интестинального пептида (VIP), ассоциированного с геном кальцитонина пептида (CGRP), свободного кортизола, рецепторного антагониста IL-1 (IL-1RA), что способствует подавлению развития внутриглазного воспаления [42], поэтому нами

проведена комплексная оценка уровней биологически активных молекул различной функциональной, в том числе противовоспалительной и иммуносупрессивной, направленности действия во влаге передней камеры глаза пациентов с нВМД и катарактой в сравнении с аналогичными показателями в слезной жидкости больных и здоровых глаз. Результаты исследования представлены в *таблице 13*.

**Таблица 13 – Содержание противовоспалительных и регуляторных БАВ в слезной жидкости и влаге передней камеры у пациентов с нВМД и катарактой и в слезной жидкости здоровых глаз**

В пг/мл ( $M \pm m$ )

Биологически активные вещества	Концентрация в слезной жидкости здоровых глаз, n = 28 глаз (1)	Концентрация в слезной жидкости, нВМД + катаракта, n = 52 глаза (2)	Концентрация во влаге передней камеры, нВМД + катаракта, n = 52 глаза (3)	Р
<b>Цитокины противовоспалительной и регуляторной направленности действия</b>				
IL-10	17,76 ± 2,11	14,84 ± 3,14	4,73 ± 0,60	< 0,01 <sub>1,2-3</sub>
IL-13	8,74 ± 2,25	8,94 ± 1,72	2,77 ± 0,55	< 0,01 <sub>1,2-3</sub>
IL-15	10,66 ± 2,81	12,25 ± 2,60	8,87 ± 3,26	0,23
IL-4	3,12 ± 0,74	4,13 ± 0,74	0,38 ± 0,12	< 0,01 <sub>1,2-3</sub>
IL-5	14,77 ± 3,84	15,86 ± 3,13	0,51 ± 0,40	< 0,01 <sub>1,2-3</sub>
IL-1RA	236,81 ± 65,76	1228,65 ± 404,71	261,80 ± 38,64	< 0,01 <sub>2-1,3</sub>
IL-2	7,17 ± 2,80	7,11 ± 2,04	2,18 ± 0,63	< 0,01 <sub>1,2-3</sub>
IL-7	34,54 ± 6,45	46,10 ± 7,35	4,31 ± 0,55	< 0,01 <sub>1,2-3</sub>
IL-9	15,20 ± 4,08	15,22 ± 4,10	1,68 ± 0,40	< 0,01 <sub>1,2-3</sub>
<b>Факторы роста</b>				
bFGF	18,81 ± 4,71	29,86 ± 4,25	34,77 ± 10,03	< 0,01 <sub>1-2,3</sub>
G-CSF	176,66 ± 119,73	69,49 ± 12,54	6,69 ± 1,99	< 0,01 <sub>1,2-3</sub>
GM-CSF	7,06 ± 3,10	10,02 ± 3,05	113,00 ± 22,35	< 0,01 <sub>1,2-3</sub>
PDGF	42,38 ± 11,08	45,79 ± 7,46	2,63 ± 1,21	< 0,01 <sub>1,2-3</sub>
VEGF	86,72 ± 3,82	209,54 ± 6,80	158,70 ± 11,49	< 0,01 <sub>1-2,3</sub>
TGF-β	42,13 ± 2,41	24,62 ± 3,13	18,30 ± 2,11	< 0,01 <sub>1-2,3</sub>
Примечание – p < 0,05, различия между группами получены с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни.				

Как видно из таблицы 13, во влаге передней камеры глаза концентрация практически всех изучаемых биологически активных веществ противовоспалительной направленности, за исключением IL-15, достоверно отличалась от таковой в слезной жидкости и была в несколько раз ниже. Подобную разницу в концентрации цитокинов в слезной жидкости и влаге передней камеры глаза можно объяснить особенностями водного дренажа глаза и особой структурированностью интерстициального пространства цилиарных отростков и цилиарного тела, наличием внесосудистой циркуляции тканевой жидкости в интерстиции по тканевым щелям – прелимфатикам, расположенным экстра- или интраадвентициально относительно капилляров, что создает некую камерность и обособленность интраокулярных образований. Исключение составила лишь концентрация IL-15, которая была сопоставима с таковой в слезной жидкости больных и здоровых глаз за счет достаточно большого размаха показателей в группах. Особо следует отметить высокий в сравнении со здоровыми глазами и влагой передней камеры больных глаз показатель уровня IL-1RA, принадлежащего к семейству провоспалительного белка IL-1, но блокирующего его действие за счет механизма конкурентного ингибирования с прекращением передачи сигналов внутрь клетки. Слезная жидкость пациентов с нВМД содержала более высокие (в 4,7 раза) концентрации данного цитокина, поддерживающего, наряду с другими, иммуносупрессивную среду.

Анализ уровней факторов роста во влаге передней камеры глаза показал схожую картину, за исключением концентрации основного фактора роста фибробластов, выполняющего свои функции в основном в головном мозге, в сетчатке глаз, гипоталамических структурах и секретирующих органах (гипофизе, тимусе, коре надпочечников), клетках крови. Известно, что bFGF обладает хемотаксической активностью и стимулирует рост новых капилляров *in vivo* и *in vitro*, именно ему отводится важная роль в репаративных процессах нервных клеток, а в условиях ишемически-гипоксического повреждения интраокулярных структур он может привести



к атрофии пигментного эпителия сетчатки и мембраны Бруха. В свою очередь, важным фактором формирования нВМД является активация комплемента по альтернативному пути, запускающая процессы хориоидальной неоваскуляризации, следствием которой является стимуляция выработки bFGF и VEGF, основных стимуляторов неоангиогенеза [85]. Данные, полученные нами в ходе исследования, согласуются со сравнительно недавно открытыми и описанными механизмами «инженерной» реконструкции васкулярной ткани, в которой bFGF способствует неоваскуляризации, обеспечивает морфогенез эндотелиальных клеток за счет синтеза коллагена, опосредованного активацией рецепторов VEGFR-1 и включением с-Акт модулин/кальмодулин-зависимого сигнала в обновляемых структурах [29].

Во влаге передней камеры пациентов с нВМД и катарактой нами зафиксирована достоверно более высокая в сравнении с показателями в слезной жидкости здоровых глаз концентрация VEGF, что свидетельствует об усугублении иммунологического дисбаланса при прогрессировании данной патологии, усилении ангиогенных сигналов, в которых особое значение придается VEGF. Известно, что прогрессирование возрастных макулярных дегенераций ассоциируется с локальной ишемией и активацией пигментного эпителия, накоплением аутоантител к энолазе и реверину, гиперпродукцией ангиогенных ростовых факторов и вовлечением в патологический процесс близлежащих к друзам клеток пигментного эпителия, фоторецепторов и даже астроцитов. Следует также отметить еще более низкие в сравнении со слезной жидкостью больных глаз концентрации TGF- $\beta$ , формирующего, наряду с другими, иммуносупрессивную интраокулярную среду, способствующую подавлению активации Т-лимфоцитов, NK-клеток, макрофагов EALT.

Кроме того, во влаге передней камеры больных глаз нами зафиксировано повышение концентрации GM-CSF, относящегося к группе гранулоцитарно-макрофагальных колониестимулирующих факторов вместе с IL-3 и IL-5. Известно, что GM-CSF активирует Th1-зависимый иммунный

ответ, способен стимулировать ангиогенез, развитие аутоиммунных поражений, заболеваний и воспаления, что вполне соответствует концепции патогенеза нВМД.

Таким образом, из полученных нами данных следует, что влага передней камеры глаза содержит весь спектр изучаемых нами биологически активных веществ, аналогичных слезной жидкости, но в значительно более низких концентрациях, что связано с особенностями морфоархитектоники интраокулярных структур, малочисленным присутствием ткани EALT и наличием механизмов локальной иммуносупрессии, подобных интрацеребральным. Согласно современным представлениям, в основе патогенеза неоваскулярной ВМД и катаракты лежит хронический нейродегенеративный процесс, затрагивающий высокочувствительные интраокулярные структуры с формированием паравоспаления, включением реакций иммунного реагирования, что, согласно нашим данным, проявляется усилением ангиогенного профиля внутренних сред глаза в виде роста концентрации БАВ, в той или иной мере обладающих свойствами к индукции неоваскулогенеза (IL-1RA, bFGF, GM-CSF и VEGF), на фоне изменения иммуносупрессивного фона (TGF- $\beta$ ).

В целом полученные нами данные о содержании цитокинов различной функциональной направленности, хемокинов и факторов роста в слезной жидкости и влаге передней камеры глаза пациентов с нВМД в сочетании с катарактой свидетельствуют о наличии иммунологического дисбаланса, заключающегося в увеличении концентрации провоспалительных факторов (IFN- $\gamma$ ), хемокинов (IP-10), макрофагального воспалительного белка (MIP-1 $\beta$ ), что отражает наличие реакций иммунного реагирования, отвечающих концепции «паравоспаления», сопровождающегося активацией микроглии, субретинальной миграцией, экспрессией аларминов, изменением иммуносупрессивной интраокулярной среды (снижение концентрации TGF- $\beta$ ), наряду с включением саногенетических механизмов (повышение уровня IL-1RA) и активацией неоангиогенеза, о чем свидетельствует повышение

концентрации VEGF, bFGF и GM-CSF в слезной жидкости и влаге передней камеры глаза. Следует отметить, что в силу анатомо-физиологических особенностей строения передней камеры глаза, ее функционально-структурной обособленности и наличия выраженной интраокулярной иммуносупрессивной среды, на наш взгляд, некорректно проводить оценку иммунных процессов, происходящих во внутренних средах глаза, на основании иммунных показателей, полученных в слезной жидкости.

#### **4.2. Изучение динамики цитокинового спектра после факоэмульсификации катаракты с имплантацией интраокулярной линзы и интравитреальным введением ингибиторов ангиогенеза**

Ведущую роль в патогенезе нВМД играет фактор роста эндотелия сосудов, являющийся мощным полифункциональным цитокином и необходимым фактором репаративных процессов и неоангиогенеза. В сосудистой стенке VEGF действует как фактор, обеспечивающий выживание эндотелиальных клеток, усиливает сосудистую проницаемость, участвует в ремоделировании миокарда и эндохондральном костеобразовании и действует как мощный вазодилататор. Известно его свойство хемоаттрактанта, мобилизующего эндотелиальные клетки костного мозга.

Наличие неповрежденного гематоретинального барьера ограничивает поступление VEGF из системного кровотока, а его продукция зависит преимущественно от локального образования фактора клетками пигментного эпителия, астроцитами, клетками Мюллера, эндотелиоцитами, перицитами и ганглионарными клетками. Действуя аутокринным или паракринным путями, VEGF избирательно стимулирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток и их предшественников, увеличивает сосудистую проницаемость, способствует вазодилатации через усиление продукции оксида азота, обеспечивает репарацию и структурную целостность ретинального пигментного эпителия, оказывает антинейродегенеративный

эффект и препятствует апоптозу ретинальных клеток в гипоксически-ишемических условиях функционирования.

Исходя из современных представлений о патогенезе нВМД и катаракты и согласно задачам исследования с помощью мультиплексного анализа нами проведено динамическое исследование концентрации 28 биологически активных молекул в слезной жидкости пациентов с нВМД и катарактой до и на 31-й день (1 месяц) после оперативного вмешательства в виде факоэмульсификации катаракты с имплантацией интраокулярной линзы.

Результаты представлены в *таблице 14*.

**Таблица 14 – Динамика цитокинового профиля слезной жидкости на 31-й день (1 месяц) после оперативного вмешательства – ФЭК с имплантацией ИОЛ**

В пг/мл ( $M \pm m$ )

Биологически активные вещества	Концентрация в слезной жидкости до оперативного вмешательства, n = 11 глаз	Концентрация в слезной жидкости после оперативного вмешательства, n = 11 глаз	p
1	2	3	4
Цитокины с провоспалительной направленностью действия			
IFN- $\gamma$	134,26 $\pm$ 27,95	127,82 $\pm$ 25,75	0,58
TNF- $\alpha$	53,58 $\pm$ 12,65	55,88 $\pm$ 10,38	0,67
IL-12p70	53,47 $\pm$ 9,72	43,63 $\pm$ 10,53	0,26
IL-6	19,42 $\pm$ 8,71	16,86 $\pm$ 5,10	1,00
IL-17A	26,06 $\pm$ 7,13	28,70 $\pm$ 8,23	0,48
IL-1 $\beta$	5,60 $\pm$ 1,76	4,25 $\pm$ 1,34	0,48
Цитокины с противовоспалительными и регуляторными свойствами			
IL-10	10,73 $\pm$ 6,77	12,88 $\pm$ 5,40	0,48
IL-13	9,13 $\pm$ 3,36	7,80 $\pm$ 2,88	0,89
IL-15	15,79 $\pm$ 4,12	13,18 $\pm$ 4,07	0,48
IL-1RA	1182,14 $\pm$ 370,16	1238,78 $\pm$ 220,88	0,67
IL-2	9,67 $\pm$ 3,93	6,90 $\pm$ 3,76	0,58
IL-4	4,73 $\pm$ 1,26	4,67 $\pm$ 0,86	0,58

1	2	3	4
IL-5	14,48±3,87	19,47±4,35	0,40
IL-7	43,76±12,23	57,82±21,22	0,21
IL-9	14,01±4,50	12,59±3,11	0,26
Факторы роста			
bFGF	33,57±7,31	27,39±6,57	0,58
G-CSF	79,66±23,74	84,64±17,73	0,78
GM-CSF	15,19±5,69	12,42±4,07	0,67
PDGF	53,59±14,32	49,23±14,55	0,67
VEGF	203,05±29,93	221,98±21,15	0,26
TGF-β	24,31±3,14	26,41±2,54	0,36
Хемокины			
Eotaxin	20,61±8,61	33,09±5,91	0,78
IL-8	64,20±27,64	75,45±14,83	0,89
IP-10	5308,87±925,55	6989,85±745,40	0,48
MCP-1	85,01±17,09	88,58±28,87	0,40
MIP-1α	3,57±1,12	3,29±0,65	0,40
MIP-1β	10,23±6,25	13,01±2,64	0,78
RANTES	42,52±7,36	44,48±5,13	0,67
Примечание – $p < 0,05$ , сравнение показателей между группами проведено с помощью непараметрического критерия для связанных групп Фридмана.			

Сравнительный анализ исходной концентрации изучаемых биологически активных веществ в слезной жидкости до лечения лиц с нВМД и возрастной катарактой и концентрации тех же иммунных факторов на 31-й день (1 месяц) после оперативного вмешательства – ФЭК с имплантацией ИОЛ не показал статистически значимых различий по всем изучаемым показателям, что свидетельствует об отсутствии ее влияния на процессы интраокулярного иммунного реагирования.

Общепризнана роль гиперпродукции VEGF в формировании нВМД, связанной с гипоксией пигментного эпителия и наружных слоев сетчатки,

чрезмерной активацией рецепторов к VEGF-A, что приводит к патологической неоваскуляризации в хориокапиллярном слое и прорастанию новообразованных сосудов в сетчатку, их повышенной проницаемости, развитию отека макулы и кровоизлияний в сетчатку. Одним из эффективных современных методов лечения является применение фрагментов антител к изоформам VEGF. Известно, что действие VEGF-A осуществляется через две рецепторные тирозинкиназы – VEGFR-1 и VEGFR-2, находящиеся на поверхности эндотелиальных клеток. VEGF-B связываются только с рецепторной тирозинкиназой VEGFR-1, которая, кроме поверхности эндотелиальных клеток, присутствует еще и на поверхности лейкоцитов.

Современные терапевтические стратегии лечения данной патологии предполагают применение интравитреального введения селективных блокаторов ангиогенеза. В нашем исследовании использованы препараты ранибизумаб и афлиберцепт, обладающие антивазогенным действием. В частности, ранибизумаб избирательно связывается с изоформами фактора роста эндотелия сосудов, VEGF-A (VEGF110, VEGF121, VEGF165), и предотвращает взаимодействие VEGF-A с его рецепторами на поверхности клеток эндотелия (VEGFR-1 и VEGFR-2), что приводит к подавлению неоваскуляризации и пролиферации сосудов.

Афлиберцепт действует как растворимый рецепторный «белок-ловушка» и связывается не только с VEGF-A, но и с плацентарным фактором роста с более высокой степенью сродства, чем их естественные рецепторы, и, таким образом, ингибирует связывание и активацию этих нативных рецепторов VEGF. Действуя в качестве ловушки для лигандов, афлиберцепт предотвращает передачу сигналов через эти рецепторы, подавляя пролиферацию эндотелиальных клеток, тем самым угнетая неоангиогенез.

Поскольку все пациенты, принимавшие участие в настоящем исследовании, имели сочетанную патологию в виде нВМД и катаракты, во время проведения ФЭК с имплантацией ИОЛ 21 пациенту (21 глаз) проведено интравитреальное введение ранибизумаба (группа 2), а 20 пациентам третьей

группы после ФЭК с имплантацией ИОЛ во время оперативного вмешательства проведено интравитреальное введение афлиберцепта.

Ранее (таблица 14) нами было показано отсутствие статистически значимых различий в содержании изучаемых БАВ до и на 31-й день (1 месяц) после ФЭК с имплантацией ИОЛ. В соответствии с задачами исследования в динамике после оперативного вмешательства определены концентрации БАВ в слезной жидкости в зависимости от используемого ингибитора ангиогенеза. Кратность исследования цитокинового спектра обусловлена механизмом действия вводимого ингибитора ангиогенеза и составляет 31 день (1 месяц).

Результаты определения спектра БАВ в слезной жидкости до оперативного вмешательства у пациентов с нВМД в сочетании с катарактой и на 31-й день (1 месяц) после ФЭК с имплантацией ИОЛ и ИВВ ранибизумаба представлены в *таблице 15*.

**Таблица 15 – Динамика цитокинового спектра слезной жидкости на 31-й день (1 месяц) после ФЭК с имплантацией ИОЛ и ИВВ ранибизумаба**

В пг/мл (M±m)

Биологически активные вещества	Концентрация в слезной жидкости до оперативного вмешательства, n = 21 глаз	Концентрация в слезной жидкости после оперативного вмешательства, n = 21 глаз	p
1	2	3	4
Цитокины с провоспалительной направленностью действия			
IFN-γ	123,14 ± 4,08	159,40 ± 29,64	0,72
IL-12p70	46,41 ± 5,90	54,19 ± 7,97	0,20
IL-17A	32,35 ± 9,29	40,22 ± 8,89	0,80
IL-1β	5,57 ± 1,34	6,71 ± 2,22	0,58
IL-6	16,08 ± 3,29	15,74 ± 4,13	0,258
TNF-α	68,59 ± 15,61	24,33 ± 5,93	<b>0,007</b>
Цитокины с противовоспалительными и регуляторными свойствами			
IL-10	17,53 ± 4,10	21,50 ± 4,57	0,72
IL-13	6,04 ± 2,97	16,53 ± 2,24	<b>0,001</b>

Продолжение таблицы 15

1	2	3	4
IL-15	14,09±2,64	16,26±3,83	0,80
IL-1RA	1140,79±251,94	1330,10±85,29	0,17
IL-2	5,18±2,27	8,12±3,10	0,44
IL-4	4,49±0,54	6,69±0,76	0,51
IL-5	14,17±4,97	15,50±3,91	0,17
IL-7	56,79±7,33	51,91±13,18	0,58
IL-9	17,49±0,54	16,69±0,76	0,51
Факторы роста			
bFGF	25,56±8,13	24,10±5,46	0,1
G-CSF	73,41±12,45	91,10±11,40	0,20
GM-CSF	12,15±3,91	22,54±3,43	0,88
PDGF	55,52±14,19	39,98±10,77	0,14
VEGF	211,42±16,46	52,40±13,30	<b>0,001</b>
TGF-β	26,42±3,56	28,60±3,56	0,13
Хемокины			
Eotaxin	18,87±3,60	16,51±5,31	0,11
IL-8	67,40±14,19	41,78±10,81	0,13
IP-10	4091,25±298,48	6240,03±359,26	<b>0,03</b>
MCP-1	71,38±11,58	80,03±13,61	0,80
MIP-1α	2,84±0,84	1,48±1,25	0,11
MIP-1β	9,14±4,31	12,33±5,82	0,65
RANTES	48,14±2,74	43,83±4,13	0,07
Примечание – p<0,05, различия между группами получены с помощью непараметрического критерия для связанных групп Вилкоксона.			

При оценке данных, представленных в таблице 15, следует отметить, что содержание всех БАВ у пациентов до оперативного вмешательства (21 глаз) значимо не отличалось от параметров БАВ, определяемых в общей группе пациентов с нВМД в сочетании с катарактой (52 глаза), следовательно, представленные нами в таблице данные динамического



наблюдения будут сопоставимы и корректны. В динамике, на 31-й день (1 месяц) после ФЭК с имплантацией ИОЛ и ИВВ ранибизумаба, концентрации практически всех изучаемых цитокинов провоспалительного действия и хемокинов значимо не отличались от показателей до лечения, за исключением выраженного снижения (в 2,8 раза) концентрации TNF- $\alpha$  и роста уровня хемокина субсемейства СХС макрофагального происхождения IP-10, одним из свойств которого является ингибирование неоангиогенеза, что свидетельствует об изменении иммунного профиля слезной жидкости после введения ранибизумаба. Также нами зафиксированы значимые различия в концентрации IL-13, секреторного продукта активированных Th2-лимфоцитов, количество которого после лечения увеличилось более чем в 2 раза. Известно, что IL-13 по своей молекулярной структуре и функциональным характеристикам гомологичен IL-4 и передает активирующие сигналы через систему Jak1 и Jak3, инициируя каскад формирования лимфоцитов Th2 фенотипа, что приводит к переключению иммунного ответа по типу Th2 с последующим переключением класса генов иммуноглобулина в В-клетках. Кроме того, IL-13, так же как и IL-4, снижает экспрессию FcR всех трех типов, угнетая тем самым реализацию иммунопатологических реакций II типа (антителозависимая клеточная цитотоксичность и антителозависимый фагоцитоз), блокирует спонтанную и индуцированную продукцию супероксидных радикалов и провоспалительных цитокинов: IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  – иммунными клетками.

После проведения комплексного лечения и ИВВ ранибизумаба изменилась концентрация и патогенетически значимого фактора роста эндотелия сосудов: уровень VEGF в слезной жидкости после введения препарата снизился более чем в 4 раза – это является следствием реализации блокирующего действия препарата на свободные изоформы VEGF, что препятствует его связыванию со специфическими рецепторами на мембранах клеток.

Поскольку нами не обнаружено значимых различий цитокинового спектра слезной жидкости до и после ФЭК с имплантацией ИОЛ, изменения в содержании цитокинов следует считать обусловленными именно введением препарата.

Результаты определения спектра БАВ в слезной жидкости до оперативного вмешательства у пациентов с нВМД в сочетании с катарактой и на 31-й день (1 месяц) после ФЭК с имплантацией ИОЛ и ИВВ афлиберцепта представлены в *таблице 16*.

**Таблица 16 – Динамика цитокинового спектра слезной жидкости на 31-й день (1 месяц) после ФЭК с имплантацией ИОЛ и ИВВ афлиберцепта**

В пг/мл ( $M \pm m$ )

Биологически активные вещества	Концентрация в слезной жидкости до оперативного вмешательства, n = 20 глаз	Концентрация в слезной жидкости после оперативного вмешательства, n = 20 глаз	p
1	2	3	4
Цитокины с провоспалительной направленностью действия			
IFN- $\gamma$	123,14 $\pm$ 9,02	139,34 $\pm$ 16,65	0,62
IL-12p70	38,12 $\pm$ 6,68	45,82 $\pm$ 7,91	0,30
IL-17A	31,42 $\pm$ 3,94	6,28 $\pm$ 1,89	0,70
IL-1 $\beta$	4,26 $\pm$ 0,58	3,50 $\pm$ 0,31	0,68
IL-6	14,01 $\pm$ 2,34	13,36 $\pm$ 1,86	0,28
TNF- $\alpha$	60,13 $\pm$ 13,61	37,01 $\pm$ 6,11	<b>0,03</b>
Цитокины с противовоспалительными и регуляторными свойствами			
IL-10	17,69 $\pm$ 1,93	10,23 $\pm$ 1,51	0,72
IL-13	7,35 $\pm$ 0,97	6,92 $\pm$ 0,80	0,23
IL-15	16,16 $\pm$ 2,22	13,93 $\pm$ 2,93	0,60
IL-1RA	1249,58 $\pm$ 569,17	1282,69 $\pm$ 90,93	0,37
IL-2	6,45 $\pm$ 0,74	6,46 $\pm$ 0,28	0,44
IL-4	3,51 $\pm$ 0,66	3,91 $\pm$ 0,27	0,11
IL-5	13,99 $\pm$ 3,93	10,35 $\pm$ 2,21	0,12
IL-7	43,65 $\pm$ 7,80	35,84 $\pm$ 5,88	0,53
IL-9	18,27 $\pm$ 5,42	15,85 $\pm$ 1,09	0,54

1	2	3	4
Факторы роста			
bFGF	28,20±5,29	23,35±3,77	0,12
G-CSF	78,26±12,36	77,34±5,70	0,25
GM-CSF	13,19±2,40	7,65±7,31	0,67
PDGF	48,77±5,55	37,33±5,50	0,67
VEGF	217,46±9,59	44,51±4,39	<b>0,002</b>
TGF-β	25,43±3,12	27,38±2,10	0,12
Хемокины			
Eotaxin	18,16±2,03	19,06±1,56	0,35
IL-8	64,69±6,91	63,37±5,92	0,14
IP-10	5175,18±674,32	11 474,91±642,76	<b>0,01</b>
MCP-1	56,80±16,60	62,51±15,89	0,84
MIP-1α	2,69±0,27	1,98±0,35	0,13
MIP-1β	9,04±0,94	13,41±0,65	0,64
RANTES	42,51±3,15	43,76±3,88	0,21
Примечание – $p < 0,05$ , различия между группами получены с помощью непараметрического критерия для связанных групп Вилкоксона.			

Сравнительная оценка цитокинового спектра в динамике на 31-й день (1 месяц) после комплексного лечения – ФЭК с имплантацией ИОЛ и ИВВ афлиберцепта показала изменения в количественном содержании цитокинов в слезной жидкости: так, после лечения значимо (в 1,6 раза) снизился уровень TNF-α, в 4,9 раза снизился уровень VEGF на фоне роста показателя IP-10, что, с одной стороны, отражает эффективность применения ингибитора ангиогенеза, с другой – свидетельствует о снижении провоспалительного потенциала EALT. Следует учесть, что обнаруженные нами изменения цитокинового профиля слезной жидкости после применения афлиберцепта и ранибизумаба были однонаправлены и идентичны как по качественному, так и по количественному критериям.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация и возрастная катаракта представляют собой лидирующие причины снижения зрения у лиц старшей возрастной группы [10, 21, 61, 70, 86, 166], при этом распространенность данных заболеваний как в изолированной форме, так и в сочетании прогрессивно нарастает [127, 193], что обуславливает их высокую социальную значимость. Наибольший вклад в нарушение зрения вносит неоваскулярная ВМД, сопровождающаяся развитием ХНВ, отека сетчатки в макулярной зоне и кровоизлияний. Как было показано, ключевым патогенетическим фактором нВМД является фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), ингибирование которого различными фармакологическими субстанциями (ингибиторами ангиогенеза) приводит к восстановлению морфологии сетчатки, а также к улучшению или сохранению ее нейросенсорных функций у большинства пациентов [69, 170]. Однако частое сочетание возрастной катаракты и нВМД у пациентов в ряде случаев даже на фоне успешного лечения макулярной патологии не приводит к повышению остроты зрения из-за наличия помутнений оптических сред. Стандартной методикой лечения катаракты является ультразвуковая ФЭК с имплантацией ИОЛ. Возникает вопрос о допустимости и целесообразности у лиц с сочетанной патологией одномоментного комбинированного хирургического вмешательства – ФЭК с имплантацией ИОЛ с одномоментным интраоперационным введением ингибиторов ангиогенеза. Мнения различных авторов об отрицательном влиянии ФЭК на течение нВМД или об отсутствии влияния разнятся [112, 161, 162, 167, 190, 194]. Ряд исследователей, изучавших различные варианты лечения сочетанной патологии, свидетельствуют о том, что при адекватной терапии нВМД последующая хирургия катаракты не ухудшает течение нВМД [187]. В связи с вышеизложенным целью исследования явилась оценка клинико-иммунологической эффективности комбинированного хирургического

лечения неоваскулярной ВМД и катаракты с одномоментным интраоперационным интравитреальным введением ингибиторов ангиогенеза.

В проведенном нами краткосрочном проспективном сравнительном нерандомизированном исследовании эффективности анти-VEGF терапии (ранибизумаб, афлиберцепт) нВМД на фоне комбинированного хирургического вмешательства по поводу катаракты в динамике в течение 31 дня (1 месяц) изучены клинко-иммунологические показатели эффективности данной терапии в отношении сочетанной патологии.

Принимая во внимание дисметаболическую и иммунную природу обеих заболеваний, а также то, что исследование слезной жидкости может быть достаточно информативным и неинвазивным методом оценки иммунных процессов, происходящих в EALT региона глаза [24, 36, 38, 40, 43, 44, 45], дополнительно проводили изучение содержания биологически активных веществ в слезной жидкости в сравнении с их концентрацией во влаге передней камеры и во взаимосвязи с состоянием макулярной области сетчатки у лиц с сочетанной патологией. Полученные данные о содержании БАВ в слезной жидкости лиц с нВМД и возрастной катарактой сравнивали с аналогичными показателями слезной жидкости в группе условно здоровых лиц сопоставимого возраста.

Критериями включения пациентов в группы лечения явились:

- наличие нВМД согласно критериям классификации Международной исследовательской группы International ARM Epidemiologic Study Group (1995), принятой в Генуе (1996) [65, 160], а именно:

- наличие отслойки пигментного эпителия сетчатки в сочетании с отслойкой нейроэпителия или другими признаками ВМД;

- наличие субретинальной неоваскулярной мембраны;

- наличие интратетинальных, субретинальных и субпигментно-эпителиальных фиброзно-глиальных изменений или фибриноподобных отложений;

- субретинальные кровоизлияния, не связанные с другими заболеваниями сетчатки;

- твердые экссудаты в макулярной области при наличии других признаков нВМД, не связанные с другими заболеваниями сетчатки;

- наличие центральной или незрелой катаракты II–III плотности по L. Buratto (2003) [159].

Основную группу исследования составили 52 пациента в возрасте от 47 до 87 лет, средний возраст ( $68,06 \pm 2,40$ ) года, 20 мужчин (38,5%) и 32 женщины (61,5%), с нВМД в сочетании с катарактой, которые были распределены на 3 группы исследования: вторую группу составил 21 пациент (21 глаз), которому проводилось комбинированное хирургическое лечение катаракты (факоэмульсификация катаракты и интравитреальное введение интраокулярной линзы) с одномоментным интраоперационным интравитреальным введением ранибизумаба, средний возраст пациентов ( $67,70 \pm 3,50$ ) года; в третью группу вошли 20 пациентов (20 глаз), которым проводили комбинированное хирургическое вмешательство – ФЭК с имплантацией ИОЛ и одномоментным интравитреальным введением афлиберцепта, средний возраст пациентов ( $68,20 \pm 4,30$ ) года. Группу сравнения (4) составили 11 пациентов (11 глаз) среднего возраста ( $66,80 \pm 4,40$ ) года, которым проводилось только хирургическое лечение катаракты в виде ФЭК с имплантацией ИОЛ. Контрольную (группу 1) составили 14 человек (28 глаз) с соответствием офтальмопатологии возрастной норме, в возрасте от 45 до 86 лет, среднего возраста ( $63,09 \pm 3,60$ ) года, среди которых 9 мужчин (64,3%) и 5 женщин (35,7%).

Состояние макулярной области оценивали по данным спектральной ОКТ, что соответствовало критериям классификации Международной исследовательской группы International ARM Epidemiologic Study Group (1995), принятой в Генуе (1996) [65, 160], для постановки диагноза нВМД.

Диагноз нВМД был выставлен в соответствии с клинической классификацией возрастной макулярной дегенерации.

Наличие смешанной неоваскулярной мембраны наблюдали в 50,0% случаев (26 глаз), на 11 глазах (21,2%) диагностировали наличие «классической» неоваскулярной мембраны (2-й тип ХНВ), на 15 глазах (28,8%) – «скрытой» неоваскулярной мембраны (1-й тип ХНВ). В большинстве случаев (39 глаз, 75,0%) изменения макулярной области характеризовались наличием ОНЭ различной высоты (от 21 до 386 мкм) и протяженности (от 127 до 4120 мкм); ОПЭ была выявлена реже, на 12 глазах (23,1%), высотой от 50 до 524 мкм и протяженностью от 291 до 4100 мкм. На одном глазу (1,9%) имелись признаки фиброза в макулярной области.

После проведенного оперативного вмешательства – ФЭК с имплантацией ИОЛ у всех пациентов четвертой группы отмечали повышение МКОЗ в среднем на 1 строку по таблице Сивцева – Головина уже на первый день после операции, на последующих сроках наблюдения МКОЗ продолжала нарастать в динамике и к 31-му дню (1 месяц) после вмешательства в среднем увеличилась на 3 строки, составив  $(0,49 \pm 0,10)$ . При анализе параметров макулярной области, оцениваемых с помощью спектральной ОКТ в динамике на 1, 3 и 31-й день послеоперационного наблюдения, значимых различий с исходными параметрами выявлено не было, то есть проведение ФЭК с имплантацией ИОЛ не влияет на течение нВМД, не ухудшая или не улучшая состояние макулярной области.

Для оценки клинико-иммунологической эффективности комбинированной одномоментной ФЭК с имплантацией ИОЛ и ИВВ ингибиторов ангиогенеза ранибизумаба и афлиберцепта в отношении макулярной области у лиц с нВМД отдельно был проведен анализ динамики остроты зрения и параметров макулярной области по данным ОКТ во второй (ФЭК + ИОЛ + ИВВ ранибизумаба) и третьей (ФЭК + ИОЛ + ИВВ афлиберцепта) группах исследования. Кроме статистически значимого повышения остроты зрения в среднем на 0,13, уже на первый день после

комбинированного хирургического лечения, что связано прежде всего с заменой хрусталика, нами зафиксировано значимое улучшение состояния макулярной области по данным ОКТ, при этом максимальные положительные однонаправленные и однотипные изменения морфометрических параметров во второй и третьей группах пациентов, которым вводили, соответственно, ранибизумаб и афлиберцепт, отмечались на 31-й день (1 месяц) от начала терапии – в виде уменьшения толщины сетчатки в фовеальной и парафовеальной области, высоты и протяженности ОНЭ и ОПЭ.

Таким образом, комбинация хирургического лечения катаракты и нВМД с применением ФЭК с имплантацией ИОЛ и ИВВ ингибиторов ангиогенеза позволяет уже на первый день после операции улучшить показатель МКОЗ и в динамике на 31-й день наблюдения (1 месяц), согласно данным ОКТ, значительно улучшить показатели макулярной морфометрии, характеризующие положительное влияние ранибизумаба и афлиберцепта на течение нВМД.

Известно, что иммунная привилегия глаза как органа заключается в обеспечении толерантности по отношению к собственным антигенам, реализуется за счет ряда механизмов, включающих наличие гематоофтальмического барьера, конституциональной неполноценности дренажной лимфатической системы, слабой экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости МНС I и II типа, феномена АСАID в субретинальном пространстве, обеспечивающего «иммунное отклонение» при попадании растворимых антигенов в переднюю камеру глаза.

Собственная ткань ЕALT содержит Т- и В-лимфоциты, плазматические клетки, фибробласты, макрофаги, дендритные клетки, которые могут мигрировать, взаимодействовать друг с другом посредством активных молекул: цитокинов, молекул адгезии, хемокинов.

Для оценки реакции местного иммунитета слизистой глаза на формирование возрастной макулярной дегенерации и катаракты и оценки



иммунологической эффективности интраокулярно вводимых ингибиторов ангиогенеза нами в качестве материала для исследования использована слезная жидкость, собранная неинвазивным методом и используемая большинством авторов в научных исследованиях [174, 178]. Кроме того, впервые при изучении данной патологии интраоперационно нами отобраны образцы влаги передней камеры глаза для оценки содержания иммунных факторов в сравнении с показателями слезной жидкости.

Патофизиологической основой развития нВМД и ряда сопутствующих патологий, в том числе катаракты, является развитие паравоспалительных и собственно воспалительных изменений в тканях глаза, нарушение целостности гематоретинального барьера, сопровождающееся повышением проницаемости сосудов сетчатки и усилением процессов неоваскуляризации вследствие повышения экспрессии VEGF.

В связи с этим в слезной жидкости и влаге передней камеры глаза у пациентов с нВМД и катарактой методом мультиплексного анализа нами были изучены концентрации ряда провоспалительных и регуляторных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-15, IL-17A, IL-1 $\beta$ , IL-1RA, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IFN- $\gamma$ ), IP-10, MIP-1 $\alpha$  и MIP-1 $\beta$ , bFGF, хемокина эотаксина (Eotaxin), G-CSF, GM-CSF, PDGF, TGF- $\beta$ , VEGF, RANTES, MCP-1; всего 28 биологически активных веществ; количественные результаты выражали в пг/мл.

Наши исследования показали, что слезная жидкость здоровых глаз содержит лабораторно определяемые фоновые концентрации цитокинов, в том числе и провоспалительной направленности: TNF- $\alpha$ , IL-12p70, IL-17A, IL-1 $\beta$ , IL-6; при этом концентрация только IFN- $\gamma$  в группе пациентов с нВМД и катарактой была значимо выше, чем в слезе здоровых глаз. Концентрации IP-10, RANTES и MIP-1 $\beta$  значимо превышали уровни данных хемокинов в слезе группы контроля ( $p=0,004$ ,  $p=0,02$  и  $p=0,04$  соответственно), что может отражать процесс привлечения активированных Т-клеток в очаг воспаления. Известно, что IP-10 является членом субсемейства СХС-

хемокинов, экспрессируемых моноцитами при активации, а его высокая экспрессия может обеспечивать направленную миграцию NK- и T-клеток в очаг формирующегося воспаления. Важнейшим свойством цитокина является ингибирование ангиогенеза, что в случае формирования неоваскулярной формы возрастной макулярной дегенерации может служить сдерживающим фактором. RANTES – хемокин, выделяемый T-клетками при активации, – также является хемоаттрактантом для моноцитов и T-клеток фенотипа  $CD4^+/CD45RO^+$ , его концентрация в тканях увеличивается при активации и инфильтрации последних моноцитами. Параллельно с RANTES происходит повышение концентрации MIP-1 $\beta$  в слезной жидкости пациентов с нВМД и катарактой более чем в 2 раза, что может свидетельствовать об увеличении хемоаттрактантной активности лейкоцитов за счет роста внутриклеточной концентрации кальция, повышения экспрессии молекул адгезии. В ряде работ экспериментально продемонстрировано усиление притока лимфоцитов к месту интрадермальной инъекции MIP-1 $\beta$  [129, 136]. Зафиксированные нами повышенные концентрации IFN- $\gamma$ , RANTES и MIP-1 $\beta$  у лиц с нВМД и возрастной катарактой в сравнении с возрастной нормой свидетельствуют о повышении провоспалительного и хемотаксического потенциала EALT, принимающей непосредственное участие в патогенезе изучаемой патологии.

Исследование концентраций цитокинов с противовоспалительным и регуляторным механизмом действия у пациентов с нВМД и катарактой показало наличие высокого уровня антагониста рецептора к интерлейкину-1 (IL-1RA), что можно расценивать как проявление саногенетических реакций, обеспечивающих защиту тканей глаза от действия провоспалительного цитокина IL-1 путем конкурентного ингибирования гомологичных рецепторов. В то же время молекула IL-1RA обладает рядом эффектов, способствующих локальной вазодилатации путем стимуляции синтеза простагландинов и оксида азота. Также установлено повышение концентрации bFGF в слезной жидкости пациентов с нВМД и катарактой,

что указывает на его участие в патогенезе данной патологии с учетом его ангиогенных и репаративных свойств. Нами также зафиксировано многократное повышение концентрации патогенетически значимого в развитии нВМД фактора роста эндотелия сосудов в слезной жидкости на фоне снижения уровня трансформирующего фактора роста бета, который, наряду с другими, формирует иммуносупрессивную интраокулярную среду. Снижение концентрации TGF- $\beta$  в слезной жидкости может свидетельствовать о снижении или потере иммунной привилегии глаза и лежать в основе развития аутоиммунных воспалительных и паравоспалительных реакций.

Отсутствие значимых различий по другим биологически активным молекулам с группой контроля, вероятно, обусловлено тем, что изучаемая патология, нВМД и катаракта, это хронический процесс.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что слезная жидкость содержит различные иммунные факторы, определяющие систему регуляции местного иммунитета глаза. Статистически значимые межгрупповые различия показателей пациентов с нВМД в сочетании с катарактой и аналогичных показателей слезной жидкости здоровых лиц того же возраста в отношении концентрации провоспалительных пептидов (IFN- $\gamma$ , IP-10, RANTES и MIP-1 $\beta$ ), противовоспалительных (IL-1RA, bFGF, TGF- $\beta$ ), а также факторов, участвующих в процессах ангиогенеза (VEGF), позволяют сделать предположение о важнейшей патогенетической роли данных биологически активных молекул в патогенезе нВМД и возрастной катаракты.

Обширные литературные данные доказывают, что развитие нВМД связано с формированием нейродегенеративного поражения глаз, при котором установлена четкая связь между развитием атрофических поражений с неоваскуляризацией сетчатки и системой комплемента, активностью макрофагов, лимфоцитов, тучных клеток и фибробластов. При этом триггерами развития паравоспалительных реакций могут выступать экстрацеллюлярные депозиты ( друзы) между мембраной Бруха и пигментным

эпителием сетчатки, компоненты комплемента, цитокины, окисленные липопротеины, свободные радикалы, что сопровождается нарушением интраокулярных иммуносупрессивных механизмов, повышением проницаемости гематофтальмического барьера и контактом аутоантигенов глаза с периферическими иммунокомпетентными клетками, что приводит к потере иммунной толерантности. Эти постулаты вполне согласуются с нашими данными, показывающими, что при формировании нВМД в сочетании с возрастной катарактой повышается провоспалительный потенциал EALT (IFN- $\gamma$ , IP-10, RANTES и MIP-1 $\beta$ ), происходит усиление процессов неангиогенеза (bFGF, VEGF) с включением ряда саногенетических реакций (IL-1RA) на фоне изменения иммуносупрессивной интраокулярной среды глаза (TGF- $\beta$ ). Выявленные нами изменения цитокинового профиля отражают возможное наличие локального ретинального паравоспаления, сопровождающегося активацией микроглии, ретинальной миграцией, активацией системы комплемента в мембране Бруха и на пигментных эпителиоцитах сетчатки. В связи с этим нами проведено изучение биологически активных молекул во влаге передней камеры глаза, не имеющей дренирующих лимфатических сосудов, в сравнении с показателями слезной жидкости пациентов с нВМД в сочетании с катарактой и слезной жидкости здоровых глаз.

Мультиплексный анализ определения микроконцентрации иммунных факторов во влаге передней камеры глаза показал наличие всех изучаемых нами цитокинов, но в концентрации в несколько раз ниже в сравнении с аналогичными показателями в слезной жидкости здоровых и больных глаз, что, возможно, связано с более низким представительством иммунных клеток во внутренней среде глаза, рядом анатомо-физиологических особенностей, связанных с особой структурированностью интерстициального пространства цилиарных отростков и цилиарного тела, наличием внесосудистой циркуляции тканевой жидкости в интерстиции, что создает некую камерность и обособленность интраокулярных образований и в совокупности

делает содержимое влаги передней камеры глаза сравнимым с показателями внутренних жидкостных сред центральной нервной системы. Наибольшее превышение концентрации в слезной жидкости относительно влаги передней камеры было получено для IL-1 $\beta$  (в 21,4 раза), IL-8 (в 18,9 раза) и IP-10 (в 27,9 раза).

Однако концентрация MIP-1 $\beta$  и RANTES во влаге передней камеры глаза не имела значимых различий с показателями слезной жидкости здоровых глаз, но оставалась более низкой в сравнении с показателями слезной жидкости пациентов с нВМД и катарактой.

Ряд исследований подтверждает наличие иммуносупрессивной интраокулярной среды, которая обеспечивается определенным уровнем секреции эндотелием роговицы, пигментным эпителием, клетками цилиарного тела, клетками Мюллера иммуносупрессивных веществ, что способствует подавлению развития внутриглазного воспаления [42]. Так, во влаге передней камеры глаза нами зафиксированы еще более низкие в сравнении со слезной жидкостью больных глаз концентрации TGF- $\beta$ , формирующего, наряду с другими, иммуносупрессивную интраокулярную среду, способствующую подавлению активации Т-лимфоцитов, NK-клеток, макрофагов EALT.

Во влаге передней камеры глаза концентрация практически всех изучаемых иммунных факторов противовоспалительной направленности, а также факторов роста, за исключением IL-15 и bFGF, достоверно отличалась от таковой в слезной жидкости здоровых и больных глаз и также была в несколько раз ниже. Известно, что основной фактор роста фибробластов выполняет свои функции в основном в головном мозге, в сетчатке глаз, гипоталамических структурах и секретирующих органах (гипофизе, тимусе, коре надпочечников), клетках крови и обладает выраженными ангиогенными свойствами в отношении гипоксически измененных тканей мозга и интраокулярных структур, в частности при атрофии пигментного эпителия сетчатки и мембраны Бруха. При развитии

нВМД активация комплемента по альтернативному пути участвует в процессах хориоидальной неоваскуляризации, следствием которой является стимуляция выработки bFGF и VEGF, основных индукторов неоангиогенеза. В процессах морфогенеза сосудистых образований именно bFGF способствует синтезу коллагена, опосредованному активацией рецепторов VEGFR-1 и включением с-Akt модулин/кальмодулин-зависимого сигнала в обновляемых структурах [29].

Особо следует подчеркнуть, что во влаге передней камеры пациентов с нВМД и катарактой нами зафиксирована достоверно более высокая в сравнении с показателями в слезной жидкости здоровых глаз концентрация VEGF, что свидетельствует об усилении интраокулярных ангиогенных сигналов при развитии данной патологии.

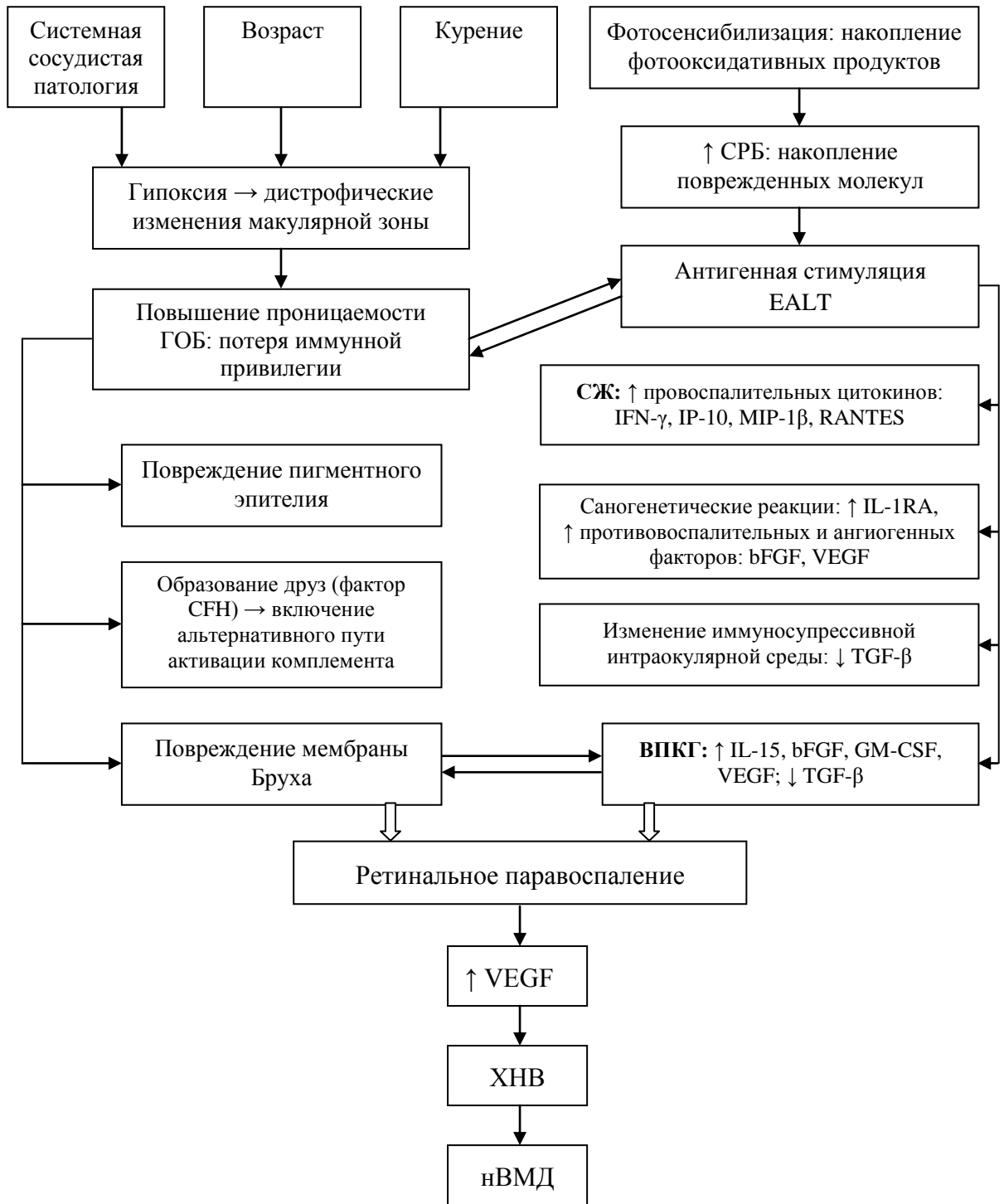
Кроме того, во влаге передней камеры больных глаз нами зафиксировано повышение концентрации GM-CSF, относящегося к группе гранулоцитарно-макрофагальных колониестимулирующих факторов вместе с IL-3 и IL-5. Известно, что GM-CSF активирует Th1-зависимый иммунный ответ, способен стимулировать ангиогенез, развитие аутоиммунных поражений, заболеваний и воспаления, что вполне соответствует концепции патогенеза нВМД.

Таким образом, из полученных данных следует, что влага передней камеры глаза содержит весь спектр изучаемых нами биологически активных веществ (аналогично слезной жидкости), но в значительно более низких концентрациях, что связано с особенностями морфоархитектоники интраокулярных структур, малочисленным присутствием EALT и наличием механизмов локальной иммуносупрессии, подобных интрацеребральным. Согласно современным представлениям, в основе патогенеза неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации и катаракты лежит хронический нейродегенеративный процесс, затрагивающий высокочувствительные интраокулярные структуры, с формированием паравоспаления, включением реакций иммунного реагирования, что, согласно нашим данным, проявляется

усилением ангиогенного профиля внутренних сред глаза в виде роста концентрации БАВ, в той или иной мере обладающих свойствами к индукции неоваскулогенеза (IL-1RA, bFGF, GM-CSF и VEGF), на фоне понижения иммуносупрессивного фона (снижение уровня TGF- $\beta$ ).

В целом полученные нами данные о содержании иммунных факторов различной функциональной направленности, хемокинов и факторов роста в слезной жидкости и влаге передней камеры глаза пациентов с нВМД в сочетании с катарактой свидетельствуют о наличии иммунологического дисбаланса, заключающегося в увеличении концентрации провоспалительных факторов (IFN- $\gamma$ ), хемокинов (IP-10), MIP-1 $\beta$ , повышенные уровни которых отражают наличие реакций иммунного реагирования, отвечающих концепции «паравоспаления», изменении уровня интраокулярной иммуносупрессии (снижение концентрации TGF- $\beta$ ) наряду с включением саногенетических механизмов (повышение уровня IL-1RA в качестве «ловушки» растворимого IL-1) и активацией неоангиогенеза, о чем свидетельствует повышение концентрации VEGF, bFGF и GM-CSF в слезной жидкости и влаге передней камеры глаза.

Схематически патогенез формирования нВМД представлен на *рисунке 4*.



Примечание – ВПКГ – влага передней камеры глаза.

#### Рисунок 4 – Патогенез неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации

Полагаем, что в силу анатомо-физиологических особенностей строения передней камеры глаза, ее функционально-структурной обособленности и функциональной схожести с центральной нервной системой, а также в связи с наличием выраженной интраокулярной иммуносупрессивной среды



некорректно проводить оценку иммунных процессов, происходящих во внутренних средах глаза, на основании иммунных показателей, полученных в слезной жидкости, поскольку последняя содержит секреторные продукты EAAT, структурные элементы которой относятся к периферическому отделу иммунной системы.

Ведущую роль в патогенезе нВМД играет фактор роста эндотелия сосудов, являющийся мощным полифункциональным цитокином и необходимым фактором репаративных процессов и неоангиогенеза. Наличие неповрежденного гематоретинального барьера ограничивает поступление VEGF из системного кровотока, а его продукция зависит преимущественно от локального образования фактора клетками пигментного эпителия, астроцитами, клетками Мюллера, эндотелиоцитами, перицитами и ганглионарными клетками. VEGF избирательно стимулирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток и их предшественников, увеличивает сосудистую проницаемость, способствует вазодилатации через усиление продукции оксида азота, обеспечивает репарацию и структурную целостность ретинального пигментного эпителия, оказывает антинейродегенеративный эффект и препятствует апоптозу ретинальных клеток в гипоксически-ишемических условиях функционирования. Гиперпродукция VEGF при формировании нВМД, связанная с гипоксией пигментного эпителия и наружных слоев сетчатки, чрезмерной активацией рецепторов к VEGF-A, приводит к патологической неоваскуляризации в хориокапиллярном слое и прорастанию новообразованных сосудов в сетчатку, их повышенной проницаемости, развитию отека макулы и кровоизлияний в сетчатку. Современные терапевтические стратегии лечения данной патологии предполагают применение интравитреального введения селективных блокаторов ангиогенеза. В нашем исследовании в комбинированном лечении сочетанной патологии – нВМД и катаракты использованы препараты ранибизумаб и афлиберцепт, обладающие антивазогенным действием. В частности, ранибизумаб избирательно связывается с изоформами фактора роста эндотелия сосудов, VEGF-A

(VEGF110, VEGF121, VEGF165), и предотвращает взаимодействие VEGF-A с его рецепторами на поверхности клеток эндотелия (VEGFR-1 и VEGFR-2), что приводит к подавлению неоваскуляризации и пролиферации сосудов. Афлиберцепт действует как растворимый рецепторный «белок-ловушка», блокирует передачу сигналов через соответствующие рецепторы, подавляя пролиферацию эндотелиальных клеток, тем самым угнетая неоангиогенез.

Исходя из современных представлений о патогенезе нВМД и катаракты и согласно задачам исследования с помощью мультиплексного анализа нами проведено динамическое изучение концентрации 28 биологически активных молекул в слезной жидкости пациентов с нВМД и катарактой до и на 31-й день (1 месяц) после оперативного вмешательства в виде факоэмульсификации катаракты с имплантацией интраокулярной линзы в комбинации с одномоментным интраоперационным интравитреальным введением ингибиторов ангиогенеза ранибизумаба и афлиберцепта. Группой сравнения служила четвертая группа пациентов (n=11), которым выполнялась только факоэмульсификация катаракты с имплантацией ИОЛ.

Согласно нашим данным, исходная концентрация изучаемых иммунных факторов в слезной жидкости до лечения и на 31-й день (1 месяц) после ФЭК с имплантацией ИОЛ (группа 4) не имела статистически значимых различий (непараметрический критерий Фридмана) по всем показателям, что свидетельствует об отсутствии влияния проведенной ФЭК с имплантацией ИОЛ на процессы интраокулярного иммунного реагирования.

Поскольку все пациенты, принимавшие участие в настоящем исследовании, имели сочетанную патологию в виде нВМД и катаракты, во время проведения ФЭК с имплантацией ИОЛ (группа 2) 21 пациенту (21 глаз) проведено интравитреальное введение ранибизумаба, а 20 пациентам (группа 3) после ФЭК с имплантацией ИОЛ во время оперативного вмешательства проведено интравитреальное введение афлиберцепта.

В динамике, на 31-й день (1 месяц) после ФЭК с имплантацией ИОЛ и ИВВ ранибизумаба (группа 2), концентрации практически всех изучаемых цитокинов провоспалительного действия и хемокинов значимо не отличались

от показателей до лечения, за исключением выраженного снижения (в 2,8 раза) концентрации TNF- $\alpha$  и роста уровня хемокина субсемейства СХС макрофагального происхождения IP-10, обладающего, помимо свойств хемоаттракции, еще и выраженными антиангиогенными свойствами, что свидетельствует об изменении иммунного профиля слезной жидкости после введения ранибизумаба. Изменился также и противовоспалительный профиль слезной жидкости в виде двукратного повышения уровня IL-13, секреторного продукта активированных Th2-лимфоцитов, тогда как известны его противовоспалительные свойства, аналогичные IL-4, реализуемые через запуск системы Jak1 и Jak3 с иницированием каскада формирования лимфоцитов Th2 фенотипа, что приводит к переключению иммунного ответа по типу Th2 с последующим переключением класса генов иммуноглобулина в В-клетках.

Кроме того, IL-13 подавляет реализацию иммунопатологических реакций II типа (антителозависимая клеточная цитотоксичность и антителозависимый фагоцитоз), блокирует спонтанную и индуцированную продукцию супероксидных радикалов и провоспалительных цитокинов: IL-1, IL-6, IL-8, TNF – иммунными клетками.

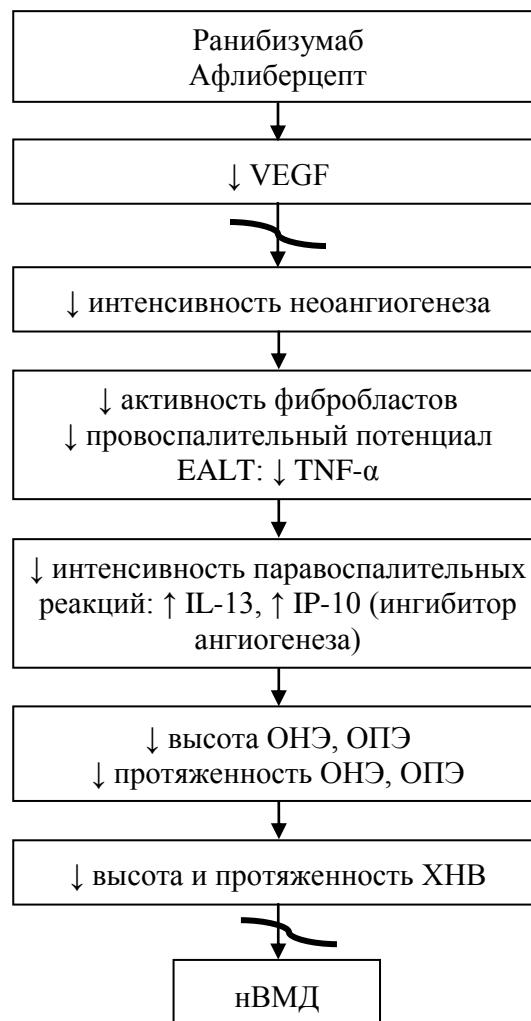
После проведения ФЭК с имплантацией ИОЛ и ИВВ ранибизумаба (группа 2) изменилась концентрация и патогенетически значимого фактора роста эндотелия сосудов: так, уровень VEGF в слезной жидкости после введения ранибизумаба снизился более чем в 4 раза – это является следствием реализации блокирующего действия препарата на свободные изоформы VEGF, что препятствует его связыванию со специфическими рецепторами на мембранах клеток.

Сравнительная оценка цитокинового спектра в динамике на 31-й день (1 месяц) после ФЭК с имплантацией ИОЛ и ИВВ афлиберцепта (группа 3) показала однотипные с предыдущим препаратом изменения в количественном содержании цитокинов в слезной жидкости: так, после лечения значимо (в 1,6 раза) снизился уровень TNF- $\alpha$ , в 4,9 раза – VEGF на фоне роста показателя IP-10, что, с одной стороны, отражает эффективность применения

ингибитора ангиогенеза, с другой – свидетельствует о снижении провоспалительного потенциала EALT.

Следует отметить, что обнаруженные нами изменения цитокинового профиля слезной жидкости после применения афлиберцепта и ранибизумаба были однонаправлены и идентичны как по качественному, так и по количественному критериям. А учитывая, что нами не обнаружено значимых различий цитокинового спектра слезной жидкости до и после ФЭК с имплантацией ИОЛ (группа 4) на 31-й день (1 месяц) после оперативного вмешательства, изменения в содержании цитокинов следует считать обусловленными именно введением препаратов.

Обобщенный механизм иммунокорректирующего действия ингибиторов ангиогенеза представлен на *рисунке 5*.



**Рисунок 5 – Иммунокорректирующее действие ингибиторов ангиогенеза (ранибизумаба и афлиберцепта) при комбинированном лечении нВМД и катаракты**

Таким образом, результаты клинико-иммунологической оценки эффективности комбинированной терапии сочетанной патологии – нВМД и возрастной катаракты позволяют сделать вывод о целесообразности проведения комбинированного лечения данной патологии, заключающегося в одномоментном проведении ФЭК с имплантацией ИОЛ и интравитреальным введением ингибиторов ангиогенеза ранибизумаба или афлиберцепта. Полученные нами данные свидетельствуют, что комбинированное хирургическое лечение не только приводит к улучшению МКОЗ уже на первые сутки после операции, значительному улучшению морфометрических показателей по данным ОКТ, но также к снижению уровня патогенетически значимого VEGF и провоспалительного профиля реагирования EALT на введение ингибиторов ангиогенеза.

## ВЫВОДЫ

1. Формирование неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации в сочетании с возрастной катарактой сопровождается повышением провоспалительного потенциала глазоассоциированной лимфоидной ткани (рост уровней IFN- $\gamma$ , IP-10, RANTES и MIP-1 $\beta$  в слезной жидкости), усилением процессов неоангиогенеза (увеличение концентраций bFGF, VEGF), включением ряда саногенетических реакций (рост содержания IL-1RA) на фоне изменения иммуносупрессивной интраокулярной среды глаза (снижение уровня TGF- $\beta$ ), что в целом отвечает концепции «паравоспаления».

2. Концентрация провоспалительных цитокинов и хемокинов во влаге передней камеры глаза в несколько раз ниже в сравнении с аналогичными показателями в слезной жидкости здоровых и больных глаз, что связано с анатомо-физиологическими особенностями интраокулярного региона глаза. Наибольшее превышение концентрации в слезной жидкости относительно влаги передней камеры было отмечено для IL-1 $\beta$  (в 21,4 раза), IL-8 (в 18,9 раза) и IP-10 (в 27,9 раза).

3. Во влаге передней камеры глаза пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией и катарактой имела место достоверно более высокая в сравнении с показателями в слезной жидкости здоровых глаз концентрация фактора роста эндотелия сосудов, bFGF и GM-CSF и снижение уровня TGF- $\beta$ , что свидетельствует о наличии иммунологического дисбаланса при данной патологии, усилении ангиогенных сигналов и формировании иммуносупрессивной интраокулярной среды.

4. Проведение факоемульсификации катаракты с имплантацией интраокулярной линзы у пациентов с сочетанной патологией – неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией и катарактой приводит к повышению остроты зрения и не ухудшает течение неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации в послеоперационном периоде;

комбинированная терапия с интравитреальным введением ранибизумаба или афлиберцепта приводит к значимым изменениям морфометрических показателей в динамике через 1 месяц от начала терапии в виде уменьшения толщины сетчатки в фовеолярной и парафовеолярной области, высоты и протяженности отслойки нейроэпителия, пигментного эпителия.

5. Через 1 месяц после проведения комбинированного хирургического лечения с одномоментным интравитреальным введением ранибизумаба в слезной жидкости снизилась концентрация TNF- $\alpha$ , отмечен рост уровня антиангиогенного IP-10 и IL-13 и снижение – фактора роста эндотелия сосудов, что является следствием реализации блокирующего действия препарата на свободные изоформы VEGF, препятствующего его связыванию со специфическими рецепторами на мембранах клеток.

6. В динамике через 1 месяц после комбинированного лечения – факоэмульсификации катаракты с имплантацией интраокулярной линзы и интравитреального введения афлиберцепта значимо (в 1,6 раза) снизился уровень TNF- $\alpha$ , 4-кратно снизилась концентрация VEGF на фоне роста показателя IP-10, что, с одной стороны, отражает эффективность применения ингибиторов ангиогенеза, с другой – свидетельствует о снижении провоспалительного потенциала глазоассоциированной лимфоидной ткани.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая иммунокорригирующее действие ингибиторов ангиогенеза, пациентам с сочетанной патологией – неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией и катарактой целесообразно проводить комбинированное хирургическое вмешательство с одномоментным интраоперационным интравитреальным введением ранибизумаба или афлиберцепта.

2. В составе комбинированной терапии лицам с сочетанной патологией – неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией и катарактой ранибизумаб вводить одномоментно интраоперационно интравитреально в дозе 0,5 мг (0,05 мл); афлиберцепт вводить интравитреально в дозе 2 мг (0,05 мл) с соблюдением протокола интравитреальных инъекций.

3. Полученные с помощью мультиплексного анализа данные о содержании 28 цитокинов в слезной жидкости и влаге передней камеры глаза рекомендовано использовать в качестве референсных значений при изучении данной патологии.



**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

БАВ – биологически активные вещества

ВГД – внутриглазное давление

ВМД – возрастная макулярная дегенерация

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВПКГ – влага передней камеры глаза

ГОБ – гематофтальмический барьер

ИВВ – интравитреальное введение

ИОЛ – интраокулярная линза

МКОЗ – максимальная корригированная острота зрения

нВМД – неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация

ОКТ – оптическая когерентная томография

ОНЭ – отслойка нейроэпителия

ОПЭ – отслойка пигментного эпителия

ПХВ – полиповидная хориоидальная васкулопатия

СЖ – слезная жидкость

СРБ – С-реактивный белок

ФДТ – фотодинамическая терапия

ФЭК – факоэмульсификация катаракты

ХНВ – хориоидальная неоваскуляризация

АСАID – иммунное отклонение передней камеры глаза (anterior chamber-associated immune deviation)

bFGF – основной фактор роста фибробластов (basic fibroblast growth factor)

EALT – глазоассоциированная лимфоидная ткань (eye-associated lymphoid tissue)

EGF – эпителиальный фактор роста (epithelial growth factor)

FGF – фактор роста фибробластов (fibroblast growth factor)

G-CSF – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (granulocyte colony-stimulating factor)

GM-CSF – гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор (granulocyte-monocyte colony-stimulating factor)

HGF – фактор роста человека (human growth factor)

HLA – человеческие лейкоцитарные антигены, или система тканевой совместимости человека (human leukocyte antigens)

ICAM – молекула межклеточной адгезии (intercellular adhesion molecule)

IFN – интерферон (interferon)

Ig – иммуноглобулин (immunoglobulin)

IL – интерлейкин (interleukin)

IP-10 – интерфероном-гамма индуцибельный белок-10 (interferon-gamma inducible protein-10)

MALT – мукозоассоциированная лимфоидная ткань (mucosa-associated lymphoid tissue)

MCP – моноцитарный хемоаттрактантный белок (monocyte chemoattractant protein)

MHC – главный комплекс гистосовместимости (major histocompatibility complex)

MIG – монокин, индуцируемый интерфероном-гамма (monokine induced by interferon gamma)

MIP – макрофагальный воспалительный белок (macrophage inflammatory protein)

MMP – матриксная металлопротеиназа (matrix metalloproteinase)

PDGF – фактор роста тромбоцитов (platelet-derived growth factor)

PLGF – плацентарный фактор роста (placental growth factor)

RANTES – хемокин, экспрессируемый и секретируемый Т-клетками при активации (regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted)

TGF – трансформирующий фактор роста (transforming growth factor)

TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor alpha)

VCAM – сосудистая молекула клеточной адгезии (vascular cell adhesion molecule)

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor)

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Азнабаев, Р. А. Иммунопатогенетические аспекты и терапия сенильной макулярной дегенерации / Р. А. Азнабаев, Л. Ф. Азнабаева, А. Ш. Мухамедьянова // Цитокины и воспаление. – 2008. – Т. 7, № 3. – С. 19–23.
2. Алпатов, С. А. Блокаторы ангиогенеза в лечении глазных заболеваний / С. А. Алпатов // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2015. – Т. 15, № 1. – С. 32–37.
3. Антонов, А. А. Офтальмотонометрия : пособие для врачей, интернов, клинических ординаторов / А. А. Антонов ; под ред. В. П. Еричева. – М. : б. и., 2009. – 30 с.
4. Астахов, Ю. С. Возрастная макулярная дегенерация / Ю. С. Астахов, А. Б. Лисочкина, Ф. Е. Шадричев // Офтальмология : клинические рекомендации / под ред. Л. К. Мошетовой, А. П. Нестерова, Е. А. Егорова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – С. 164–188.
5. Байбородов, Я. В. Первый опыт интравитреального введения люцентиса (ранибизумаба) при влажной форме возрастной макулодистрофии / Я. В. Байбородов // Вестник офтальмологии. – 2009. – Т. 125, № 5. – С. 31–33.
6. Бикбов, М. М. Результаты хирургического лечения неоваскулярной глаукомы с использованием блокаторов VEGF / М. М. Бикбов, А. Э. Бабушкин, О. И. Оренбуркина // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2011. – Т. 12, № 1. – С. 21–22.
7. Бойко, Э. В. Молекулярно-генетические основы возрастной макулярной дегенерации / Э. В. Бойко, С. В. Чурашов, Т. А. Камилова // Вестник офтальмологии. – 2013. – Т. 129, № 2. – С. 81–85.
8. Бойко, Э. В. Интравитреальные инъекции: теория и практика / Э. В. Бойко, С. В. Сосновский, Р. Д. Березин [и др.] // Офтальмологические ведомости. – 2010. – Т. 3, № 2. – С. 28–35.
9. Буханова, Е. В. Оценка возрастных изменений хрусталика человека : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. В. Буханова. – М., 2005. – 24 с.

10. Возрастная макулярная дегенерация : приложение к журналу «Офтальмологические ведомости» : [второе издание с алгоритмом ведения пациентов с сухой формой возрастной макулярной дегенерации : сборник / Межрегион. ассоц. офтальмологов России]. – [3-е изд., испр. и доп.]. – СПб. : Н-Л, 2011. – 84 с.

11. Гаджиева, Б. Х. Неоваскулярные заболевания глаза: иммунологические механизмы развития и возможности антиангиогенной терапии / Б. Х. Гаджиева // Офтальмологические ведомости. – 2016. – Т. 9, № 4. – С. 58–67.

12. Дикинов, З. Х. Моделирование увеоретинита и ретинопатии как инструмент изучения их иммунопатогенеза / З. Х. Дикинов, И. В. Евсегнеева, О. В. Калюжин // Биомедицина. – 2014. – Т. 1, № 1. – С. 27–37.

13. Егоров, Е. А. Офтальмология : национальное руководство / Е. А. Егоров, В. Н. Алексеев, Н. А. Аклаева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 944 с.

14. Егоров, Е. А. Ранибизумаб (луцентис) в лечении пациентов с «влажной» формой возрастной макулярной дегенерации / Е. А. Егоров, И. А. Романенко, Т. Б. Романова [и др.] // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2010. – Т. 11, № 2. – С. 65–68.

15. Журавлева, Л. В. Результаты оценки качества жизни больных с возрастной макулярной дегенерацией на фоне их лечения препаратом «Лютеин Форте» / Л. В. Журавлева // Офтальмологические ведомости. – 2012. – Т. 5, № 3. – С. 74–77.

16. Злобин, И. В. Изменение цитокинового статуса у пациентов с окклюзией вен сетчатки на фоне анти-VEGF терапии / И. В. Злобин, Н. В. Зайцева, Т. Н. Юрьева [и др.] // Современные технологии в офтальмологии. – 2014. – № 1. – С. 49–50.

17. Иммунокоррекция в комплексном лечении больных с воспалительными заболеваниями роговой и сосудистой оболочек глаза / М. В. Черешнева, Ю. И. Шилов, В. А. Черешнев [и др.]. – Екатеринбург : УрО РАН, 2004. – 253 с.

18. Иммунокоррекция при ранении глаза / М. В. Черешнева, Ю. И. Шилов, О. Н. Баданина [и др.]. – Екатеринбург : УрО РАН, 2001. – 147 с.

19. Исакова, И. А. Качество жизни больных катарактой : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. А. Исакова. – М., 2010. – 24 с.

20. Калюжин, О. В. Модели интраокулярного воспаления / О. В. Калюжин, З. Х. Дикинов, И. В. Евсегнеева // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2011. – № 2. – С. 14–19.

21. Либман, Е. С. Инвалидность вследствие нарушения зрения в России / Е. С. Либман, Д. П. Рязанов, Э. В. Калеева // Российский общенациональный офтальмологический форум, 5-й : сб. науч. тр. / под ред. В. В. Нероева. – М. : Апрель, 2012. – Т. 2. – С. 797–798.

22. Луцентис (ранибизумаб) : инструкция по применению лекарственного препарата (с изм.) (регистрационный номер: ЛСР-004567/08 от 16.06.2008) [Электронный ресурс] // Государственный реестр лекарственных средств. – Режим доступа: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=910f363a-f4d6-4ac7-b92e-274cfda70261&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=910f363a-f4d6-4ac7-b92e-274cfda70261&t=) (дата обращения: 25.07.2017).

23. Луцентис : регистрационное удостоверение (регистрационный номер: ЛСР-004567/08 от 16.06.2008) [Электронный ресурс] // Государственный реестр лекарственных средств. – Режим доступа: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=53dce52a-c73d-4650-995c-17e7a906fbdc&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=53dce52a-c73d-4650-995c-17e7a906fbdc&t=) (дата обращения: 25.07.2017).

24. Мошетова, Л. К. Современное представление о слезной жидкости, значение ее в диагностике / Л. К. Мошетова, О. А. Волков // Клиническая офтальмология. – 2004. – Т. 5, № 4. – С. 138–139.

25. Мухамедьянова, А. Ш. Клинические и иммунологические факторы возникновения и течения возрастной макулярной дегенерации / А. Ш. Мухамедьянова, Р. А. Азнабаев, Л. Ф. Азнабаева // Вестник офтальмологии. – 2014. – Т. 130, № 3. – С. 9–13.

26. Нероев, В. В. Изменение содержания VEGF в слезной жидкости и сыворотке крови у больных с влажной формой возрастной макулярной дегенерации на фоне лечения препаратом Луцентис / В. В. Нероев,

О. С. Слепова, М. В. Рябина [и др.] // Российский офтальмологический журнал. – 2013. – Т. 6, № 3. – С. 62–65.

27. Нероев, В. В. Современные представления и подходы к лечению возрастной макулярной дегенерации / В. В. Нероев, М. В. Рябина, К. Р. Чиковани [и др.] // Российский офтальмологический журнал. – 2008. – Т. 1, № 1. – С. 6–9.

28. Пальцев, М. А. Межклеточные взаимодействия / М. А. Пальцев, А. А. Иванов, С. Е. Северин. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 2003. – 287 с.

29. Попова, Н. К. Нейротрофические факторы (BDNF, GDNF) и серотонинергическая система мозга: обзор / Н. К. Попова, Т. В. Ильчибаева, В. С. Науменко // Биохимия. – 2017. – Т. 82, № 3. – С. 449–459.

30. Самойлов, А. Н. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в слезной жидкости как маркер эффективности комбинированного лечения пациентов с пролиферативной стадией диабетической ретинопатии / А. Н. Самойлов, И. Г. Мустафин, А. Н. Коробицин // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93, № 6. – С. 965–969.

31. Синяпко, С. Ф. Состояние нормальной остроты зрения, слабовидения, слепоты, видов рефракции, воспалительных и невоспалительных заболеваний глаз у населения Красноярского края / С. Ф. Синяпко // Вопросы офтальмологии : сб. науч. тр. – Абакан : Хакасское книжное издательство, 2004. – С. 4–13.

32. Слепова, О. С. Цитокины в слезной жидкости и сыворотке крови как ранние биомаркеры возрастной макулярной дегенерации / О. С. Слепова, Е. А. Еремеева, М. В. Рябина [и др.] // Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17, № 3. – С. 245–252.

33. Слепова, О. С. Цитокиновый профиль слезной жидкости при разных формах офтальмопатологии и возрастные нормы / О. С. Слепова, И. Г. Куликова, А. А. Андрюшин [и др.] // Российский общенациональный офтальмологический форум, 7-й : сб. науч. тр. / под ред. В. В. Нероева. – М. : Апрель, 2014. – Т. 2. – С. 456–460.

34. Слепова, О. С. Иммунологический контроль при хирургическом лечении больных с пролиферативной диабетической ретинопатией с предварительным интравитреальным введением Луцентиса / О. С. Слепова, В. В. Нероев, П. А. Илюхин [и др.] // Российский офтальмологический журнал. – 2012. – № 1. – С. 69–74.

35. Слепова, О. С. Патогенетическая роль цитокинов при различных заболеваниях глаз как основа прогнозирования и выбора тактики иммунокорректирующего лечения / О. С. Слепова // Российский офтальмологический журнал. – 2008. – Т. 1, № 3. – С. 36–42.

36. Соколова, Т. П. Изучение содержания фактора некроза опухоли альфа в слезной жидкости у пациентов с препролиферативной диабетической ретинопатией после панретинальной лазеркоагуляции и на фоне иммунокорректирующей терапии / Т. П. Соколова // Офтальмохирургия. – 2009. – № 2. – С. 43–46.

37. Харинцева, С. В. Коррекция уровня цитокинов слезы при макулодистрофии у лиц молодого возраста / С. В. Харинцева, Н. А. Логунов, Л. А. Голуб [и др.] // Офтальмология. – 2009. – Т. 6, № 3. – С. 30–35.

38. Хохлова, Д. Ю. Значение основных маркеров эндотелиальной дисфункции в развитии макулярного отека при окклюзии вен сетчатки / Д. Ю. Хохлова, Е. А. Дроздова // Современные технологии в офтальмологии. – 2016. – № 4. – С. 245–247.

39. Хышиктуев, Б. С. Диагностическое значение исследований слезной жидкости при диабетической ретинопатии / Б. С. Хышиктуев, М. В. Максименя, С. А. Козлов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – № 3. – С. 34–36.

40. Хышиктуев, Б. С. Клинико-диагностическое исследование слезной жидкости / Б. С. Хышиктуев, С. А. Козлов, М. В. Максименя [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 12. – С. 3–6.

41. Черешнев, В. А. Изменения функций иммунной системы и их коррекция миелопептидами при проникающем ранении глаза /

В. А. Черешнев, Ю. И. Шилов, М. В. Черешнева [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2010. – Т. 4 (13), № 3. – С. 225–236.

42. Черешнева, М. В. Иммунокоррекция травматических и стрессорных нарушений функций иммунной системы при проникающем ранении глаза / М. В. Черешнева, Ю. И. Шилов, Т. В. Гаврилова [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2006. – Т. 122, № 2. – С. 42–46.

43. Черных, В. В. Особенности местного воспалительного процесса у больных сахарным диабетом и катарактой / В. В. Черных, И. Б. Дружинин, В. И. Братко [и др.] // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2011. – Т. 9, № 4. – С. 53–57.

44. Черных, В. В. Особенности патогенеза начальной стадии первичной открытоугольной глаукомы, значимость иммуновоспалительного процесса / В. В. Черных, Н. С. Ходжаев, Е. Х. Тахчиди [и др.] // Офтальмохирургия. – 2011. – № 2. – С. 50–53.

45. Черных, В. В. Особенности иммунобиохимических показателей слезной жидкости при начальной и развитой стадиях первичной открытоугольной глаукомы / В. В. Черных, А. П. Шваюк, О. М. Горбенко [и др.] // Проблемы клинической медицины. – 2005. – Т. 2, № 2. – С. 83–86.

46. Чернявская, М. А. Взаимосвязь цитокинов слезной и внутриглазной жидкости при меланоме хориоидеи / М. А. Чернявская, А. В. Ефремов, В. В. Черных // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. – 2015. – Т. 20, № 3. – С. 710–712.

47. Чернявская, М. А. Содержание матриксной металлопротеиназы-9 в слезной и внутриглазной жидкости при меланоме хориоидеи / М. А. Чернявская, А. В. Ефремов, В. В. Черных [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2015. – Т. 35, № 3. – С. 16–20.

48. Шеланкова, А. В. Эффективность антиангиогенной терапии у пациентов с макулярным отеком вследствие окклюзии ветви центральной вены сетчатки / А. В. Шеланкова, М. А. Михайлова, И. В. Андреева [и др.] // Современные технологии в офтальмологии. – 2015. – № 3. – С. 184–186.



49. Щуко, А. Г. Дисбаланс внутриглазных цитокинов при окклюзии вен сетчатки и его взаимосвязь с эффективностью антиангиогенной терапии / А. Г. Щуко, И. В. Злобин, Т. Н. Юрьева [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2015. – Т. 131, № 2. – С. 50–58.

50. Эйлеа (афлиберцепт) : инструкция по применению лекарственного препарата (с изм.) (регистрационный номер: ЛП-003544 от 29.03.2016) [Электронный ресурс] // Государственный реестр лекарственных средств. – Режим доступа: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=0bffffb6c-97b4-486e-82df-5f7b43cc579b&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0bffffb6c-97b4-486e-82df-5f7b43cc579b&t=) (дата обращения: 25.07.2017).

51. Эйлеа : регистрационное удостоверение (регистрационный номер: ЛП-003544 от 29.03.2016) [Электронный ресурс] // Государственный реестр лекарственных средств. – Режим доступа: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=af79fb71-d44a-436e-bfed-9eaec2d58685&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=af79fb71-d44a-436e-bfed-9eaec2d58685&t=) (дата обращения: 25.07.2017).

52. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E and beta carotene for age-related cataract and vision loss: AREDS report no. 9 / Age-Related Eye Disease Study Research Group // Arch. Ophthalmol. – 2001. – Vol. 119, № 10. – P. 1439–1452.

53. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8 / Age-Related Eye Disease Study Research Group // Arch. Ophthalmol. – 2001. – Vol. 119, № 10. – P. 1417–1436.

54. Abouammoh, M. A. Ranibizumab injection for diabetic macular edema: meta-analysis of systemic safety and systematic review / M. A. Abouammoh // Can. J. Ophthalmol. – 2013. – Vol. 48, № 4. – P. 317–323.

55. Abraham, P. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2 / P. Abraham, H. Yue, L. Wilson // Am. J. Ophthalmol. – 2010. – Vol. 150, № 3. – P. 315–324.

56. Agawa, T. Profile of intraocular immune mediators in patients with age-related macular degeneration and the effect of intravitreal bevacizumab injection / T. Agawa, Y. Usui, Y. Wakabayashi [et al.] // *Retina*. – 2014. – Vol. 34, № 9. – P. 1811–1818.

57. Ambati, J. Immunology of age-related macular degeneration / J. Ambati, J. P. Atkinson, B. D. Gelfand // *Nat. Rev. Immunol.* – 2013. – Vol. 13, № 6. – P. 438–451.

58. Angiolillo, A. L. Human interferon-inducible protein 10 is a potent inhibitor of angiogenesis in vivo / A. L. Angiolillo, C. Sgadari, D. D. Taub [et al.] // *J. Exp. Med.* – 1995. – Vol. 182, № 1. – P. 155–162.

59. Antoszyk, A. N. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration (FOCUS): year 2 results / A. N. Antoszyk, L. Tuomi, C. Y. Chung // *Am. J. Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 145, № 5. – P. 862–874.

60. Armstrong, R. A. Overview of Risk Factors for Age-Related Macular Degeneration (AMD) / R. A. Armstrong, M. Mousavi // *J. Stem Cells*. – 2015. – Vol. 10, № 3. – P. 171–191.

61. Beatty, S. Macular Pigment and risk for age-related macular degeneration in subjects from a Northern European population / S. Beatty, I. J. Murray, D. B. Henson [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2001. – Vol. 42, № 2. – P. 439–446.

62. Begum, S. Vitreous cytokine profile after phaco-emulsification and posterior segment chamber lens placement: thesis for the degree of Master of Sciences / S. Begum. – Boston University School of Medicine, 2015. – 46 p.

63. Bikfalvi, A. Biological roles of fibroblast growth factor-2 / A. Bikfalvi, S. Klein, G. Pintucci [et al.] // *Endocr. Rev.* – 1997. – Vol. 18, № 1. – P. 26–45.

64. Bio-Plex Pro. Cytokine, Chemokine, and Growth Factor Assays: Instruction Manual. – 2016. – 48 p.

65. Bird, A. C. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM

Epidemiological Study Group / A. C. Bird, N. M. Bressler, S. B. Bressler [et al.] // *Surv. Ophthalmol.* – 1995. – Vol. 39, № 5. – P. 367–374.

66. Böhni, S. C. Comparison of Eylea® with Lucentis® as first-line therapy in patients with treatment-naïve neovascular age-related macular degeneration in real-life clinical practice: retrospective case-series analysis / S. C. Böhni, M. Bittner, J. P. Howell [et al.] // *BMC Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 15. – P. 109.

67. Brandtzaeg, P. Terminology: nomenclature of mucosa-associated lymphoid tissue / P. Brandtzaeg, H. Kiyono, R. Pabst [et al.] // *Mucosal Immunol.* – 2008. Vol. 1, № 1. – P. 31–37.

68. Brown, D. M. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study / D. M. Brown, M. Michels, P. K. Kaiser [et al.] // *Ophthalmology.* – 2009. – Vol. 116, № 1. – P. 57–65.

69. Brown, D. M. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration / D. M. Brown, P. K. Kaiser, M. Michels [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355, № 14. – P. 1432–1444.

70. Buch, H. Prevalence and causes of visual impairment and blindness among 9980 Scandinavian adults: the Copenhagen City Eye Study / H. Buch, T. Vinding, M. La Cour [et al.] // *Ophthalmology.* – 2004. – Vol. 111, № 1. – P. 53–61.

71. Campa, C. Anti-VEGF compounds in the treatment of neovascular age related macular degeneration / C. Campa, S. P. Harding // *Curr. Drug Targets.* – 2011. – Vol. 12, № 2. – P. 173–181.

72. Campbell, J. P. Impact of availability of anti-vascular endothelial growth factor therapy on visual impairment and blindness due to neovascular age-related macular degeneration / J. P. Campbell, S. B. Bressler, N. M. Bressler // *Arch. Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 130, № 6. – P. 794–795.

73. Campochiaro, P. A. Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab: the RETAIN study / P. A. Campochiaro, R. Sophie, J. Pearlman [et al.] // *Ophthalmology.* – 2014. – Vol. 121, № 1. – P. 209–219.

74. Campochiaro, P. A. BRAVO Investigators Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six month primary end point results of phase III study / P. A. Campochiaro, S. Heier, L. Feiner [et al.] // *Ophthalmology*. – 2010. – Vol. 117, № 6. – P. 1102–1112.

75. Cataract and Anterior Segment Panel. Preferred Practice Pattern Guidelines. Cataract in the Adult Eye. San Francisco, California: American Academy of Ophthalmology, 2011.

76. Cha, D. M. Comparative analysis of aqueous humor cytokine levels between patients with exudative age-related macular degeneration and normal controls / D. M. Cha, S. J. Woo, H. J. Kim [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2013. – Vol. 54, № 10. – P. 7038–7044.

77. Chang, T. S. Improved vision-related function after ranibizumab treatment of neovascular age-related macular degeneration: results of a randomized clinical trial / T. S. Chang, N. M. Bressler, J. T. Fine [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 125, № 11. – P. 1460–1469.

78. Chapman, P. Normal Physiological Levels of Human Cytokines Using Bio-Plex Pro™ Cytokine Assays / P. Chapman, C. Reyes, V. Gupta // *Bulletin* 6029. – 2010. – P. 1–2.

79. Chen, H. Expression of Cytokines, Chemokines and Growth Factors in Patients Undergoing Cataract Surgery with Femtosecond Laser Pretreatment / H. Chen, H. Lin, D. Zheng [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, № 9. – P. e0137227.

80. Cheung, L. K. Age-related macular degeneration / L. K. Cheung, A. Eaton // *Pharmacotherapy*. – 2013. – Vol. 33, № 8. – P. 838–855.

81. Cheung, N. Ocular anti-VEGF therapy for diabetic retinopathy: overview of clinical efficacy and evolving applications / N. Cheung, I. Y. Wong, T. Y. Wong // *Diabetes Care*. – 2014. – Vol. 37, № 4. – P. 900–905.

82. Cho, E. Prospective study of dietary fat and the risk of age-related macular degeneration / E. Cho, S. Hung, W. C. Willett [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2001. – Vol. 73, № 2. – P. 209–218.

83. Christen, W. G. A randomized trial of beta carotene and age-related cataract in US physicians / W. G. Christen, J. E. Manson, R. J. Glynn [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 121, № 3. – P. 372–378.

84. Chu, L. Aqueous cytokines as predictors of macular edema in non-diabetic patients following uncomplicated phacoemulsification cataract surgery / L. Chu, B. Wang, B. Xu [et al.] // *Mol. Vis.* – 2013. – Vol. 19. – P. 2418–2425.

85. Clark, S. J. Impaired binding of the age-related macular degeneration-associated complement factor H 402H allotype to Bruch's membrane in human retina / S. J. Clark, R. Perveen, S. Hakobyan [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2010. – Vol. 285, № 39. – P. 30192–30202.

86. Clemons, T. E. Risk factors for the incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) AREDS report no. 19 / T. E. Clemons, R. C. Milton, R. Clein [et al.] // *Ophthalmology.* – 2005. – Vol. 112, № 4. – P. 533–539.

87. Colijn, J. M. Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Europe: The Past and the Future / J. M. Colijn, G. H. S. Buitendijk, E. Prokofyeva [et al.] // *Ophthalmology.* – 2017. – Vol. 124, № 12. – P. 1753–1763.

88. Cooke Bailey, J. N. The Application of Genetic Risk Scores in Age-Related Macular Degeneration: A Review / J. N. Cooke Bailey, J. D. Hoffman, R. J. Sardell [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2016. – Vol. 5, № 3. – pii: E31.

89. Davis, J. L. Evaluation of the reactive T-cell infiltrate in uveitis and intraocular lymphoma with flow cytometry of vitreous fluid (an American Ophthalmological Society thesis) / J. L. Davis, P. Ruiz Jr., M. Shah [et al.] // *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* – 2012. – Vol. 110. – P. 117–129.

90. de Oliveira Dias, J. R. Cytokines in neovascular age-related macular degeneration: fundamentals of targeted combination therapy / J. R. de Oliveira Dias, E. B. Rodrigues, M. Maia [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 95, № 12. – P. 1631–1637.

91. Dong, N. Aqueous cytokines as predictors of macular edema in patients with diabetes following uncomplicated phacoemulsification cataract surgery [Electronic resource] / N. Dong, B. Xu, B. Wang [et al.] // *Biomed. Res. Int.* –

2015. – Vol. 2015. – P. 126984. – Mode of access: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/126984/> (date of access: 15.01.2016).

92. Faktorovich, E. G. Basic fibroblast growth factor and local injury protect photoreceptors from light damage in the rat / E. G. Faktorovich, R. H. Steinberg, D. Yasumiwa [et al.] // *J. Neurosci.* – 1992. – Vol. 12, № 9. – P. 3554–3567.

93. Fauser, S. Intraocular and systemic inflammation-related cytokines during one year of ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration / S. Fauser, U. Viebahn, P. S. Muether // *Acta Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 93, № 8. – P. 734–738.

94. Ferrara, N. Targeting VEGF-A to treat cancer and age-related macular degeneration / N. Ferrara, R. D. Mass, C. Campa [et al.] // *Annu. Rev. Med.* – 2007. – Vol. 58. – P. 491–504.

95. Fritsche, L. G. A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants / L. G. Fritsche, W. Igl, J. N. Bailey [et al.] // *Nat. Genet.* – 2016. – Vol. 48, № 2. – P. 134–143.

96. Funk, M. Neovascular age-related macular degeneration: intraocular cytokines and growth factors and the influence of therapy with ranibizumab / M. Funk, D. Karl, M. Georgopoulos [et al.] // *Ophthalmology.* – 2009. – Vol. 116, № 12. – P. 2393–2399.

97. Gao, J. NLRP3 inflammasome: activation and regulation in age-related macular degeneration [Electronic resource] / J. Gao, R. T. Liu, S. Cao [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 690243. – Mode of access: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2015/690243> (date of access: 17.02.2017).

98. Goel, M. Aqueous humor dynamics: a review / M. Goel, R. G. Picciani, R. K. Lee [et al.] // *Open Ophthalmol. J.* – 2010. – Vol. 4. – P. 52–59.

99. Goureau, O. Differential regulation of inducible nitric oxide synthase by fibroblast growth factors and transforming growth factor beta in bovine retinal pigmented epithelial cells: inverse correlation with cellular proliferation / O. Goureau, M. Lepoivre, F. Becquet [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 1993. – Vol. 90, № 9. – P. 4276–4280.

100. Grixti, A. Phacoemulsification surgery in eyes with neovascular age-related macular degeneration [Electronic resource] / A. Grixti, E. Papavasileiou, D. Cortis [et al.] // *ISRN Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 417603. – Mode of access: <https://www.hindawi.com/journals/isrn/2014/417603> (date of access: 12.09.2016).

101. Grossniklaus, H. E. Macrophage and retinal pigment epithelium expression of angiogenic cytokines in choroidal neovascularization / H. E. Grossniklaus, J. X. Ling, T. M. Wallace [et al.] // *Mol. Vis.* – 2002. – Vol. 8. – P. 119–126.

102. Gupta, N. Activated microglia in human retinitis pigmentosa, late-onset retinal degeneration, and age-related macular degeneration / N. Gupta, K. E. Brown, A. H. Milam // *Exp. Eye Res.* – 2003. – Vol. 76, № 4. – P. 463–471.

103. Hagan, S. Tear fluid biomarkers in ocular and systemic disease: potential use for predictive, preventive and personalised medicine [Electronic resource] / S. Hagan, E. Martin, A. Enríquez-de-Salamanca // *EPMA J.* – 2016. – Vol. 7. – P. 15. – Mode of access: <https://link.springer.com/article/10.1186%2Fs13167-016-0065-3> (date of access: 15.10.2017).

104. Ho, J. D. Neovascular age-related macular degeneration is associated with cataract surgery / J. D. Ho, S. Xirasagar, L. T. Kao [et al.] // *Acta Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 96, № 2. – P. e213–e217.

105. Holtkamp, G. M. Retinal pigment epithelium-immune system interactions: cytokine production and cytokine-induced changes / G. M. Holtkamp, A. Kijlstra, R. Peek [et al.] // *Prog. Retin. Eye Res.* – 2001. – Vol. 20, № 1. – P. 29–48.

106. Jonas, J. B. Cytokine concentration in aqueous humour of eyes with exudative age-related macular degeneration / J. B. Jonas, Y. Tao, M. Neumaier [et al.] // *Acta Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 90, № 5. – P. e381–e388.

107. Jonas, J. B. Monocyte chemoattractant protein 1, intercellular adhesion molecule 1, and vascular cell adhesion molecule 1 in exudative age-related macular degeneration / J. B. Jonas, Y. Tao, M. Neumaier [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 128, № 10. – P. 1281–1286.

108. Jung, J. W. Meibomian gland dysfunction and tear cytokines after cataract surgery according to preoperative meibomian gland status / J. W. Jung, S. J. Han, S. M. Nam [et al.] // *Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 44, № 7. – P. 555–562.

109. Jung, S. Association of aqueous humor cytokines with the development of retinal ischemia and recurrent macular edema in retinal vein occlusion / S. Jung, K. Kim, S. Sohn [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2014. – Vol. 55, № 4. – P. 2290–2296.

110. Kawasaki, R. The prevalence of age-related macular degeneration in Asians: a systematic review and meta-analysis / R. Kawasaki, M. Yasuda, S. J. Song [et al.] // *Ophthalmology.* – 2010. – Vol. 117, № 5. – P. 921–927.

111. Kelly, S. P. Smoking and cataract: review of causal association / S. P. Kelly, J. Thornton, R. Edwards [et al.] // *J. Cataract Refract. Surg.* – 2005. – Vol. 31, № 12. – P. 2395–2404.

112. Kessel, L. Cataract surgery and age-related macular degeneration. An evidence-based update / L. Kessel, D. Erngaard, P. Flesner [et al.] // *Acta Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 93, № 7. – P. 593–600.

113. Khairallah, M. Number of People Blind or Visually Impaired by Cataract Worldwide and in World Regions, 1990 to 2010 / M. Khairallah, R. Kahloun, R. Bourne [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2015. – Vol. 56, № 11. – P. 6762–6769.

114. Khandhadia, S. Age-related macular degeneration / S. Khandhadia, J. Cherry, A. J. Lotery // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2012. – Vol. 724. – P. 15–36.

115. Kim, J. H. The Effects of Cataract Surgery on Patients With Wet Macular Degeneration / J. H. Kim // *Am. J. Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 160, № 6. – P. 1312.

116. Kim, M. A model to measure lymphatic drainage from the eye / M. Kim, M. G. Johnston, N. Gupta [et al.] // *Exp. Eye Res.* – 2011. – Vol. 93, № 5. – P. 586–591.

117. Kiss, S. Real-world treatment patterns in injection cost and frequency for ranibizumab versus aflibercept in patients with wet age-related macular



degeneration: A 2-year US claims analysis [Electronic resource] / S. Kiss, Y. Rajput, C. Quezada Ruiz [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2016. – Vol. 57, № 12. – P. 3335. – Mode of access: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2561619> (date of access: 12.04.2017).

118. Klein, R. Markers of inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction and the 20-year cumulative incidence of early age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study / R. Klein, C. E. Myers, K. J. Cruickshanks [et al.] // *JAMA Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 132, № 4. – P. 446–455.

119. Klein, R. Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study / R. Klein, B. E. Klein, M. D. Knudtson [et al.] // *Ophthalmology.* – 2007. – Vol. 114, № 2. – P. 253–262.

120. Klein, R. Prevalence of age-related macular degeneration in 4 racial/ethnic groups in the multi-ethnic study of atherosclerosis / R. Klein, B. E. Klein, M. D. Knudtson [et al.] // *Ophthalmology.* – 2006. – Vol. 113, № 3. – P. 373–380.

121. Klein, R. The association of cardiovascular disease with the long-term incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam eye study / R. Klein, B. E. Klein, S. C. Tomany [et al.] // *Ophthalmology.* – 2003. – Vol. 110, № 4. – P. 636–643.

122. Knop, E. Clinical Aspects of MALT / E. Knop, N. Knop, U. Pleyer // *Uveitis and Immunological Disorders* / G. K. Krieglstein, R. N. Weinreb, U. Pleyer [et al.] (eds.). – Springer, Berlin, Heidelberg, 2005. – P. 67–68.

123. Koss, M. J. Proteomics of vitreous humor of patients with exudative age-related macular degeneration [Electronic resource] / M. J. Koss, J. Hoffmann, N. Nguyen [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, № 5. – P. e96895. – Mode of access: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0096895> (date of access: 10.11.2015).

124. Kramer, M. Monocyte chemoattractant protein-1 in the aqueous humour of patients with age-related macular degeneration / M. Kramer, M. Hasanreisoglu, A. Feldman [et al.] // *Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 40, № 6. – P. 617–625.

125. Kuang, T. M. Body mass index and age-related cataract: the Shihpai Eye Study / T. M. Kuang, S. Y. Tsai, W. M. Hsu [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 123, № 8. – P. 1109–1114.

126. Kumaramanickavel, G. Age-related macular degeneration: genetics and biology / G. Kumaramanickavel // *Asia Pac. J. Ophthalmol. (Phila.)*. – 2016. – Vol. 5, № 4. – P. 229–235.

127. Laitinen, A. Prevalence of major eye diseases and causes of visual impairment in the adult Finnish population: a nationwide population-based survey / A. Laitinen, L. Laatikainen, T. Harkanen [et al.] // *Acta Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 88, № 4. – P. 463–471.

128. LaVail, M. M. Multiple growth factors, cytokines, and neurotrophins rescue photoreceptors from the damaging effects of constant light / M. M. LaVail, K. Unnoko, D. Yasumura [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 1992. – Vol. 89, № 23. – P. 11249–11253.

129. Lee, S. C. Cutaneous injection of human subjects with macrophage inflammatory protein-1 alpha induces significant recruitment of neutrophils and monocytes / S. C. Lee, M. E. Brummet, S. Shahabuddin [et al.] // *J. Immunol.* – 2000. – Vol. 164, № 6. – P. 3392–3401.

130. Lee, T. G. Factors influencing the exudation recurrence after cataract surgery in patients previously treated with anti-vascular endothelial growth factor for exudative age-related macular degeneration / T. G. Lee, J. H. Kim, Y. S. Chang [et al.] // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 252, № 10. – P. 1573–1579.

131. Li, J. Age related aqueous cytokine and growth factor changes in cataract patients / J. Li, Y. Zheng, Y. Xu [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2013. – Vol. 54, № 15. – P. 2042.

132. Lim, L. S. Age-related macular degeneration / L. S. Lim, P. Mitchell, J. M. Seddon [et al.] // *Lancet.* – 2012. – Vol. 379, № 9827. – P. 1728–1738.

133. Lindblad, B. E. Intensity of smoking and smoking cessation in relation to risk of cataract extraction: a prospective study of women / B. E. Lindblad,

N. Hakansson, H. Svensson [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2005. – Vol. 162, № 1. – P. 73–79.

134. Ma, Y. Cost-utility analyses of cataract surgery in advanced age-related macular degeneration / Y. Ma, J. Huang, B. Zhu [et al.] // *Optom. Vis. Sci.* – 2016. – Vol. 93, № 2. – P. 165–172.

135. Mares, J. A. Healthy lifestyles related to subsequent prevalence of age-related macular degeneration / J. A. Mares, R. P. Volland, S. A. Sondel [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 129, № 4. – P. 470–480.

136. Maurer, M. Macrophage inflammatory protein-1 / M. Maurer, E. von Stebut // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2004. – Vol. 36, № 10. – P. 1882–1886.

137. McGuinness, M. B. Physical activity and age-related macular degeneration: a systematic literature review and meta-analysis / M. B. McGuinness, J. Le, P. Mitchell [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 180. – P. 29–38.

138. Menezes, C. Falls and quality of life of people with cataracts / C. Menezes, K. H. C. Vilaca, R. L. Menezes // *Rev. Bras. Oftalmol.* – 2016. – Vol. 75, № 1. – P. 40–44.

139. Miao, H. Inflammatory cytokines in aqueous humor of patients with choroidal neovascularization / H. Miao, Y. Tao, X. X. Li // *Mol. Vis.* – 2012. – Vol. 18. – P. 574–580.

140. Miller, D. M. The association of prior cytomegalovirus infection with neovascular age-related macular degeneration / D. M. Miller, D. G. Espinosa-Heidmann, J. Legra [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2004. – Vol. 138, № 3. – P. 323–328.

141. Mimura, T. Aqueous humor levels of cytokines in patients with age-related macular degeneration / T. Mimura, H. Funatsu, H. Noma [et al.] // *Ophthalmologica.* – 2019. – Vol. 241, № 2. – P. 81–89.

142. Miskala, P. H. Surgery for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: quality-of-life findings: SST report no. 12 / P. H. Miskala, E. B. Bass, N. M. Bressler [et al.] // *Ophthalmology.* – 2004. – Vol. 111, № 11. – P. 1981–1992.

143. Mo, F. M. Interferon gamma-inducible protein-10 (IP-10) and eotaxin as biomarkers in age-related macular degeneration / F. M. Mo, A. D. Proia, W. H. Jonson [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2010. – Vol. 51, № 8. – P. 4226–4236.

144. Mönestam, E. Long-term visual outcome after cataract surgery: comparison of healthy eyes and eyes with age-related macular degeneration / E. Mönestam, B. Lundqvist // *J. Cataract Refract. Surg.* – 2012. – Vol. 38, № 3. – P. 409–414.

145. Muether, P. S. Intraocular growth factors and cytokines in patients with dry and neovascular age-related macular degeneration / P. S. Muether, I. Neuhann, C. Buhl [et al.] // *Retina.* – 2013. – Vol. 33, № 9. – P. 1809–1814.

146. Mukesh, B. N. Development of cataract and associated risk factors: The visual impairment project / B. N. Mukesh, P. N. Dimitrov, S. Ahmed [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 124, № 1. – P. 79–85.

147. Muzyka-Wozniak, M. Phacoemulsification in eyes with neovascular AMD treated with anti-VEGF injections / M. Muzyka-Wozniak // *Eur. J. Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 21, № 6. – P. 766–770.

148. Nakao, S. Lymphatics and lymphangiogenesis in the eye [Electronic resource] / S. Nakao, A. Hafezi-Moghadam, T. Ishibashi // *J. Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 783163. – Mode of access: <https://www.hindawi.com/journals/joph/2012/783163/> (date of access: 01.12.2015).

149. Nassar, K. Serum cytokines as biomarkers for age-related macular degeneration / K. Nassar, S. Grisanti, E. Elfar [et al.] // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 253, № 5. – P. 699–704.

150. Niederkorn, J. Y. Role of NKT cells in anterior chamber-associated immune deviation / J. Y. Niederkorn // *Expert Rev. Clin. Immunol.* – 2009. – Vol. 5, № 2. – P. 137–144.

151. Noma, H. Role of soluble endothelial growth factor receptor signalling and other factors or cytokines in central retinal vein occlusion with macular edema / H. Noma, H. Finatsu, M. Yamasaki [et al.] // *Invest. Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 56, № 2. – P. 1122–1128.

152. Noma, H. Association of inflammatory factors with macular edema in branch retinal vein occlusion / H. Noma, T. Mimura, S. Eguchi // *JAMA Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 131, № 2. – P. 160–165.

153. Nussenblatt, R. B. Age-related macular degeneration: an immunologically driven disease / R. B. Nussenblatt, L. Baoying, L. Zhuqing // *Curr. Opin. Investig. Drugs.* – 2009. – Vol. 10, № 5. – P. 434–442.

154. Olson, J. L. Intravitreal anakinra inhibits choroidal neovascular membrane growth in a rat model / J. L. Olson, R. J. Courtney, B. Rouhani [et al.] // *Ocul. Immunol. Inflamm.* – 2009. – Vol. 17, № 3. – P. 195–200.

155. Paniagua, D. Lymphatic route of transport and pharmacokinetics of *Micrurus fulvius* (coral snake) venom in sheep / D. Paniagua, L. Jiménez, C. Romero [et al.] // *Lymphology.* – 2012. – Vol. 45, № 4. – P. 144–153.

156. Park, C. M. Growth factor-induced retinal regeneration in vitro / C. M. Park, M. J. Hollenberg // *Int. Rev. Cytol.* – 1993. – Vol. 146. – P. 49–74.

157. Patel, J. I. Diabetic cataract removal: postoperative progression of maculopathy – growth factor and clinical analysis / J. I. Patel, P. G. Hykin, I. A. Cree // *Br. J. Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 90, № 6. – P. 697–701.

158. Patel, M. Immunopathological aspects of age-related macular degeneration / M. Patel, C. C. Chan // *Semin. Immunopathol.* – 2008. – Vol. 30, № 2. – P. 97–110.

159. *Phacoemulsification: Principles and Techniques* / ed. by L. Buratto, L. Werner, M. Zanini [et al.]. – 2<sup>nd</sup> ed. – SLACK Incorporated, 2003. – 768 p.

160. *Pigment Epithelium and Macular Diseases* / ed. by G. Coscas, F. Cardillo Piccolino. – Springer Netherlands, 1998. – 462 p.

161. Pollack, A. The course of age-related macular degeneration following bilateral cataract surgery / A. Pollack, A. Bukelman, M. Zalish [et al.] // *Ophthalmic Surg. Lasers.* – 1998. – Vol. 29, № 4. – P. 286–294.

162. Pollack, A. Development of exudative age-related macular degeneration after cataract surgery / A. Pollack, A. Marcovich, A. Bukelman [et al.] // *Eye (Lond.).* – 1997. – Vol. 11, Pt. 4. – P. 523–530.

163. Pula, B. Podoplanin expression in cancer-associated fibroblasts correlates with VEGF-C expression in cancer cells of invasive ductal breast carcinoma / B. Pula, A. Wojnar, W. Witkiewicz [et al.] // *Neoplasma*. – 2013. – Vol. 60, № 5. – P. 516–524.

164. Regillo, C. D. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1 / C. D. Regillo, D. M. Brown, P. Abraham [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 145, № 2. – P. 239–248.

165. Rein, D. B. Forecasting age-related macular degeneration through the year 2050: the potential impact of new treatments / D. B. Rein, J. S. Wittenborn, X. Zhang [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 127, № 4. – P. 533–540.

166. Resnikoff, S. Global data on visual impairment in the year 2002 / S. Resnikoff, D. Pascolini, D. Etya'ale [et al.] // *Bull. World Health Organ.* – 2004. – Vol. 82, № 11. – P. 844–851.

167. Rim, T. H. Association between Previous Cataract Surgery and Age-Related Macular Degeneration / T. H. Rim, C. S. Lee, S. C. Lee [et al.] // *Semin. Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 32, № 4. – P. 466–473.

168. Roh, M. I. Concentration of cytokines in age-related macular degeneration after consecutive intravitreal bevacizumab injection / M. I. Roh, S. J. Lim, J. M. Ahn [et al.] // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 248, № 5. – P. 635–640.

169. Roh, M. I. Concentration of cytokines in the aqueous humor of patients with naive, recurrent and regressed CNV associated with AMD after bevacizumab treatment / M. I. Roh, H. S. Kim, J. H. Song [et al.] // *Retina*. – 2009. – Vol. 29, № 4. – P. 523–529.

170. Rosenfeld, P. J. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration / P. J. Rosenfeld, D. M. Brown, J. S. Heier [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355, № 14. – P. 1419–1431.

171. Rudnicka, A. R. Incidence of late-stage age-related macular degeneration in American whites: systematic review and meta-analysis / A. R. Rudnicka,

V. V. Kapetanakis, Z. Jarrar [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 160, № 1. – P. 85–93.

172. Saban, D. R. Characterization of intraocular immunopathology following intracameral inoculation with alloantigen / D. R. Saban, I. A. Elder, C. Q. Nguyen [et al.] // *Mol. Vis.* – 2008. – Vol. 14. – P. 615–624.

173. Sakurada, Y. Aqueous humor cytokine levels in patients with polypoidal choroidal vasculopathy and neovascular age-related macular degeneration / Y. Sakurada, Y. Nakamura, S. Yoneyama [et al.] // *Ophthalmic Res.* – 2015. – Vol. 53, № 1. – P. 2–7.

174. Santacruz, C. Expression of IL-8, IL-6 and IL-1 $\beta$  in tears as a main characteristic of the immune response in human microbial keratitis / C. Santacruz, M. Linares, Y. Garfias [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2015. – Vol. 16, № 3. – P. 4850–4864.

175. Saraf, S. S. The effects of cataract surgery on patients with wet macular degeneration / S. S. Saraf, C. L. Ryn, M. D. Ober // *Am. J. Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 160, № 3. – P. 487–492.

176. Sato, T. Intraocular inflammatory cytokines in patients with neovascular age-related macular degeneration before and after initiation of intravitreal injection of anti-VEGF inhibitor / T. Sato, M. Takeuchi, Y. Karasawa [et al.] // *Sci. Rep.* – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 1098.

177. Schmidt-Erfurth, U. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA) / U. Schmidt-Erfurth, V. Chong, A. Loewenstein [et al.] ; European Society of Retina Specialists // *Br. J. Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 98, № 9. – P. 1144–1167.

178. Schnetler, R. Immunological and antimicrobial molecules in human tears: a review and preliminary report / R. Schnetler, W. D. H. Gillan, G. Koorsen // *S. Afr. Optom.* – 2012. – Vol. 71, № 3. – P. 123–132.

179. Schulz, M. W. Acidic and basic FGF in ocular media and lens: implications for lens polarity and growth patterns / M. W. Schulz, C. G. Chamberlain, R. U. de Iongh [et al.] // *Development.* – 1993. – Vol. 118, № 1. – P. 117–126.

180. Seddon, J. M. Progression of age-related macular degeneration: association with body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio / J. M. Seddon, J. Cote, N. Davis [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 121, № 6. – P. 785–792.

181. Seddon, J. M. Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. Eye Disease Case-Control Study Group / J. M. Seddon, U. A. Ajani, R. D. Sperduto [et al.] // *JAMA.* – 1994. – Vol. 272, № 18. – P. 1413–1420.

182. Seghezzi, G. Fibroblast growth factor-2 (FGF-2) induces vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in the endothelial cells of forming capillaries: an autocrine mechanism contributing to angiogenesis / G. Seghezzi, S. Patel, C. J. Ren [et al.] // *J. Cell Biol.* – 1998. – Vol. 141, № 7. – P. 1659–1673.

183. Shin, S. The inflammasome: Learning from bacterial evasion strategies / S. Shin, I. E. Brodsky // *Semin. Immunol.* – 2015. – Vol. 27, № 2. – P. 102–110.

184. Shukla, N. Determination of lead, zinc, potassium, calcium, copper and sodium in human cataract lenses / N. Shukla, J. K. Moitra, R. C. Trivedi // *Sci. Total Environ.* – 1996. – Vol. 181, № 2. – P. 161–165.

185. Smith, W. Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents / W. Smith, J. Assink, R. Klein [et al.] // *Ophthalmology.* – 2001. – Vol. 108, № 4. – P. 697–704.

186. Spilisbury, K. Overexpression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the retinal pigment epithelium leads to the development of choroidal neovascularization / K. Spilisbury, K. L. Garrett, W. Y. Shen [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2000. – Vol. 157, № 1. – P. 135–144.

187. Tabandeh, H. Outcomes of cataract surgery in patients with neovascular age-related macular degeneration in the era of anti-vascular endothelial growth factor therapy / H. Tabandeh, N. A. Chaudhry, D. S. Boyer [et al.] // *J. Cataract Refract. Surg.* – 2012. – Vol. 38, № 4. – P. 677–682.

188. Taylor, D. J. How does age-related macular degeneration affect real-world visual ability and quality of life? A systematic review / D. J. Taylor, A. E. Hobby, A. M. Binns [et al.] // *BMJ Open.* – 2016. – Vol. 6, № 12. – P. e011504.



189. Turner, M. W. Terminology: nomenclature of immunoglobulin A and other proteins of the mucosal immune system / M. W. Turner, M. W. Russell, M. Gleeson [et al.] // *Bull. World Health Organ.* – 1998. – Vol. 76. – P. 427–428.

190. van der Schaft, T. L. Increased prevalence of disciform macular degeneration after cataract extraction with implantation of an intraocular lens / T. L. van der Schaft, C. M. Mooy, W. C. de Bruijn [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 1994. – Vol. 78, № 6. – P. 441–445.

191. van Leeuwen, R. Blood pressure, atherosclerosis, and the incidence of age-related maculopathy: the Rotterdam Study / R. van Leeuwen, M. K. Ikram, J. R. Vingerling [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2003. – Vol. 44, № 9. – P. 3771–3777.

192. Velilla, S. Smoking and age-related macular degeneration: review and update [Electronic resource] / S. Velilla, J. J. Garcia-Medina, A. Garcia-Layana [et al.] // *J. Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 895147. – Mode of access: <https://www.hindawi.com/journals/joph/2013/895147> (date of access: 12.10.2015).

193. Vos, T. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / T. Vos, A. D. Flaxman, M. Naghavi [et al.] // *Lancet.* – 2012. – Vol. 380, № 9859. – P. 2163–2196.

194. Wang, J. J. Risk of age-related macular degeneration 3 years after cataract surgery: paired eye comparisons / J. J. Wang, C. S. Fong, E. Rochtchina [et al.] // *Ophthalmology.* – 2012. – Vol. 119, № 11. – P. 2298–2303.

195. Whitcup, S. M. The role of the immune response in age-related macular degeneration [Electronic resource] / S. M. Whitcup, A. Sodhi, J. P. Atkinson [et al.] // *Int. J. Inflam.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 348092. – Mode of access: <https://www.hindawi.com/journals/iji/2013/348092/> (date of access: 14.11.2015).

196. Wilson, S. E. Fibroblast growth factor receptor-1, interleukin-1 receptor, and glucocorticoid receptor messenger RNA production in the human lacrimal gland / S. E. Wilson, S. A. Lloyd, R. H. Kennedy // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1993. – Vol. 34, № 6. – P. 1977–1982.

197. Wong, W. L. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis / W. L. Wong, X. Su, X. Li [et al.] // *Lancet Glob. Health.* – 2014. – Vol. 2, № 2. – P. e106–e116.

198. Yoo, T. K. Age-Related Cataract Is Associated with Elevated Serum Immunoglobulin E Levels in the South Korean Population: A Cross-Sectional Study [Electronic resource] / T. K. Yoo, S. W. Kim, K. Y. Seo // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, № 11. – P. e0166331. – Mode of access: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0166331> (date of access: 14.05.2017).

199. Yuuki, T. Inflammatory cytokines in vitreous fluid and serum of patients with diabetic vitreoretinopathy / T. Yuuki, T. Kanda, Y. Kimura [et al.] // *J. Diabetes Complications.* – 2001. – Vol. 15, № 5. – P. 257–259.

200. Zhu, M. Evaluating vision-related quality of life in preoperative age-related cataract patients and analyzing its influencing factors in China: a cross-sectional study / M. Zhu, J. Yu, J. Zhang [et al.] // *BMC Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 15. – P. 160.