

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования «Российская медицинская
академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Бельская Ксения Игоревна

**ЗНАЧЕНИЕ БИОМАРКЕРОВ ПАТОГЕНЕЗА ОККЛЮЗИЙ
СОСУДОВ СЕТЧАТКИ ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ
ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ И ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ**

3.1.5. Офтальмология

3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель
Мошетьова Лариса Константиновна,
доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН

Научный руководитель
Козаков Сергей Петрович,
доктор медицинских наук, доцент

Москва 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1 Современные представления о распространенности окклюзии вен сетчатки.....	15
1.2 Классификация окклюзий вен сетчатки.....	17
1.3 Этиопатогенез и факторы риска.....	20
1.4 Осложнения окклюзий вен сетчатки.....	26
1.5 Биомаркеры дисфункции эндотелия, цитокины, хемокины и факторы роста эндотелия сосудов.....	29
1.5.1 Исследование гомоцистеина при окклюзиях сосудов сетчатки.....	29
1.5.2 Роль цитокинов в иммунопатогенезе сосудистых заболеваний глаз.....	30
1.5.3 Роль моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1) в патогенезе сосудистых заболеваний глаз.....	32
1.5.4 Вазкулярный эндотелиальный фактор роста (VEGF) в патогенетической оценке ретинальных венозных окклюзий.....	33
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
2.1 Характеристика обследуемой группы пациентов.....	38
2.2 Методы обследования	40
2.2.1 Офтальмологические методы обследования.....	40
2.2.2 Сбор данных анамнеза и клинико-диагностических данных.....	41
2.3 Методики сбора биоматериала.....	42
2.3.1 Методика сбора образцов плазмы крови.....	42
2.3.2 Методика сбора образцов слезной жидкости.....	43
2.4 Исследование лабораторных показателей биохимическими и	

иммунохимическими методами.....	43
2.4.1 Методы определения уровня холестерина и глюкозы крови.....	43
2.4.2 Методика исследования концентрации цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, γ -ИФН).....	44
2.4.3 Методика исследования концентрации гомоцистеина	45
2.4.4 Методика исследования концентраций MCP-1 и VEGF-A.....	46
2.5 Статистические методы обработки результатов исследования	46
Глава 3. ИССЛЕДОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК, СОДЕРЖАНИЯ БИОМАРКЕРОВ, ИХ ВЗАИМОСВЯЗИ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ИНФОРМАТИВНОСТИ.....	48
3.1 Анализ анамнеза и клинических характеристик пациентов с неишемической ОЦВС и ОЦАС.....	48
3.2 Оценка уровней цитокинов, биомаркеров дисфункции эндотелия, хемокина и фактора роста эндотелия и разработка показателей клинической информативности.....	58
3.2.1 Определение уровней цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, γ - ИФН) в слезной жидкости.....	58
3.2.2 Определение уровней биомаркера дисфункции эндотелия (гомоцистеин), хемокина (MCP-1) и фактора роста эндотелия (VEGF-A) в слезной жидкости и плазме крови у пациентов с окклюзией сосудов сетчатки.....	59
3.2.3 Оценка клинической информативности исследуемых биомаркеров.....	69
3.3 Взаимосвязь клинических характеристик и уровня исследуемых биомаркеров.....	76
Глава 4. РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ	

ПАЦИЕНТОВ С НЕИШЕМИЧЕСКОЙ ОККЛЮЗИЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ВЕНЫ СЕТЧАТКИ.....	80
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	94
ВЫВОДЫ.....	99
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	101
ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	102
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	103

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертационной работы

Сосудистые заболевания сетчатки являются одной из актуальных проблем офтальмологии, так как приводят к быстрой и часто необратимой утрате зрительных функций. По данным Национального руководства по офтальмологии, распространенность окклюзий вен сетчатки (ОВС) – около 2,14 случая на 1000 населения [30].

Тяжесть острой сосудистой патологии сетчатки обусловлена также тем, что окклюзии сосудов сетчатки приводят к постокклюзионным изменениям, индуцируемым ишемией [30, 36, 151]. Ишемические повреждения сетчатки и зрительного нерва характеризуются развитием комплекса реакций, начальным элементом которого является продукция поврежденными клетками эндотелия провоспалительных цитокинов и молекул адгезии, спектр которых представляет научный интерес [41, 72, 99, 132, 167]. Дальнейший патофизиологический комплекс каскада воспалительных реакций, характеризующий тяжесть повреждения сетчатки, зависит от баланса и степени экспрессии провоспалительных, противовоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов, молекул адгезии и последующей реорганизации клеток эндотелия сетчатки [20, 72, 99]. В настоящее время известны более 100 молекул цитокинов и молекул адгезии, свойства которых многообразны [32, 40, 84, 95, 109, 146, 166, 177, 181]. По своей структуре и функциональной активности цитокины классифицируют на провоспалительные, противовоспалительные и иммунорегуляторные цитокины, на хемокины, молекулы адгезии и факторы роста, каждый из которых занимает свое значимое место в патогенезе сосудистых заболеваний сетчатки. При окклюзии сосудов вследствие дисфункции эндотелия возникает дисбаланс между патогенетическими факторами, что в остром и отдаленном периоде приводит к выраженным постокклюзионным изменениям [19].

Количество пациентов с острыми нарушениями кровообращения в сетчатке увеличивается [4, 7, 16]. Представляет интерес изучение механизмов патогенеза эндотелиальной дисфункции при острой сосудистой патологии глаза, основанной на исследовании количества некоторых биомаркеров, возможности их использования для лабораторной диагностики, а также разработка прогноза и алгоритма ведения пациентов с их использованием.

Степень разработанности темы диссертационного исследования

По данным литературы, уровни VEGF-A в камерной влаге и в стекловидном теле коррелируют со степенью тяжести ишемии сетчатки и возникновением осложнений. Исследователи отводят VEGF-A центральную роль в возникновении макулярного отека, как одного из наиболее распространенных постокклюзионных изменений [63, 64, 131–133, 135]. Так, в своих исследованиях Noma H. с соавторами показали прямую зависимость между концентрацией VEGF-A в камерной влаге и в витреуме и величиной зоны неперфузии при окклюзии ветви центральной вены сетчатки, а также зависимость тяжести макулярного отека от концентрации VEGF [131, 132, 135]. Исследования Koss с соавт., 2012, показали увеличение содержания MCP-1 во водянистой влаге при окклюзии центральной вены сетчатки (ОЦВС) в сравнении с окклюзией ветви центральной вены сетчатки (ОВЦВС) [113]. Исследования MCP-1 в слезной жидкости проводили при буллезной кератопатии [168], синдроме сухого глаза [45], дисфункции мейбомиевых желез [122], увеите [66], офтальморозацеа [169]. Однако исследований, посвященных MCP-1 слезной жидкости при венозной окклюзии сетчатки, в доступной литературе обнаружено не было.

Между тем многочисленные исследования показывают значение биомаркеров дисфункции/роста эндотелия сосудов в возникновении осложнений окклюзий сосудов сетчатки [52, 57, 104, 132, 141, 164, 166, 173, 180, 181, 183]. В указанных исследованиях были проанализированы камерная влага и влага стекловидного тела. Однако подобные сборы материала не могут выполняться рутинно вследствие инвазивности методики.

Неинвазивные методы обследования помогут усовершенствовать тактику ведения пациентов с окклюзией сосудов сетчатки. В связи с этим актуальным является выявление особенностей клинического течения ретинальных венозных окклюзий в зависимости от превалирования различных факторов, а также оценка состояния макулярной области в зависимости от степени экспрессии и содержания того или иного биомаркера, оценки их диагностической значимости.

Представляется перспективным исследование офтальмологического статуса пациента, исследование уровня биомаркеров в слезной жидкости и плазме крови и их корреляции и клинической информативности, а также разработка усовершенствованного алгоритма персонализированного ведения на основе полученных данных.

Целью диссертационного исследования является оптимизация диагностики и персонализация подхода к выбору тактики ведения пациентов с окклюзией сосудов сетчатки, обеспечивающей улучшение результатов лечения.

Соответственно цели сформулированы следующие **задачи** исследования:

1. Провести комплексную оценку клинической характеристики пациентов с неишемической окклюзией центральной вены сетчатки и окклюзией центральной артерии сетчатки и исследовать особенности клинико-инструментальных данных, встречающихся в каждой патологии.

2. Провести оценку уровней цитокинов (интрелейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8), γ -интерферон (γ -ИФН)), хемокинов (моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1)), фактора роста эндотелия сосудов (васкулярный эндотелиальный фактор роста-A (VEGF-A)), маркера дисфункции эндотелия (гомоцистеин) в слезной жидкости и в плазме крови у пациентов с окклюзией сосудов сетчатки и установить их клиническую информативность.

3. Провести сравнительные исследования морфофункционального состояния макулярной зоны сетчатки и уровней хемокина (MCP-1), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A), маркера дисфункции эндотелия (гомоцистеина) в слезной жидкости и в плазме крови у пациентов с окклюзией сосудов сетчатки.

4. На основании полученных результатов рассчитанной клинической информативности, основанной на инструментальных и лабораторных методах, разработать алгоритм ведения пациентов с неишемической окклюзией центральной вены сетчатки.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Неишемическая окклюзия центральной вены сетчатки в острый период патологического процесса характеризуется достоверным, статистически значимым увеличением показателей содержания гомоцистеина в плазме крови, моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1) в слезной жидкости и васкулярного эндотелиального фактора роста-A (VEGF-A) в слезной жидкости. Между этими показателями существует корреляционная связь, подтверждающая дифференциально-диагностическую значимость их параметров в развитии морфофункциональных нарушений в сосудах сетчатки глаза, что позволяет использовать данные показатели в качестве лабораторных диагностических биомаркеров в остром периоде патологического процесса.

2. Разработанный алгоритм ведения пациентов с неишемической окклюзией центральной вены сетчатки на основе модели логистической регрессии, состоящей из оценки уровня васкулярного эндотелиального фактора роста-A (VEGF-A) в слезной жидкости, максимально скорректированной остроты зрения, толщины сетчатки в fovea centralis, обладающей высокими показателями клинической информативности, позволяет обосновать персонализированный подход к выбору тактики лечения данного контингента больных.

Научная новизна результатов диссертационного исследования

Научную новизну диссертационного исследования составляют следующие положения:

Сформулирована научная идея исследования содержания МСР-1 в слезной жидкости для уточнения генеза окклюзий сосудов сетчатки, повышения точности диагностики на начальном этапе развития патологического процесса, что может быть использовано для определения персонализированной тактики ведения пациентов.

Выявлена устойчивая взаимосвязь между клиническим течением неишемической окклюзии центральной вены сетчатки и показателями концентрации гомоцистеина в плазме крови, МСР-1 в слезной жидкости, VEGF-A в слезной жидкости, что позволяет определять эти показатели как биомаркеры, которые участвуют в механизмах патогенеза ретинальной венозной окклюзии. Обоснована возможность использования показателей уровня биомаркеров слезной жидкости как дополнительного диагностического способа, повышающего точность диагностики окклюзий сосудов сетчатки с использованием безопасной и простой методики сбора биоматериала.

Установлена сильная корреляционная взаимосвязь между морфофункциональным состоянием макулярной зоны и содержанием гомоцистеина в плазме крови, содержанием VEGF-A в слезной жидкости. Не выявлена корреляционная зависимость между зрительными функциями и состоянием макулярной зоны с уровнем VEGF-A в плазме крови, МСР-1 в плазме крови, МСР-1 в слезной жидкости.

Рассчитанные пороговые значения с высокими диагностическими показателями, включающими уровни гомоцистеина в плазме крови, МСР-1 в слезной жидкости, VEGF-A в слезной жидкости, и предложенная модель логистической регрессии, имеющая высокую клиническую информативность, позволяют рекомендовать их для прогнозирования

эффективной тактики ведения пациентов с неишемической окклюзией центральной вены сетчатки.

Теоретическая и практическая значимость результатов диссертационного исследования

Теоретическая значимость работы заключается в том, что проведено исследование содержания MCP-1 в слезной жидкости и доказано участие этого хемокина в патологических механизмах формирования окклюзий сосудов сетчатки на начальном этапе развития патологического процесса, а также разработаны оптимальные показатели клинической информативности, включающие в себя пороговые значения MCP-1 в слезной жидкости, позволяющие использовать их в диагностике и дифференциальной диагностике сосудистых заболеваний сетчатки.

Впервые рассчитаны показатели клинической информативности, включая пороговые значения, хемокина MCP-1 слезной жидкости у пациентов с окклюзией центральной вены сетчатки.

Установлено, что морфологическое (толщина сетчатки в fovea centralis) и функциональное (максимально скорректированная острота зрения – МКОЗ) состояние макулярной зоны коррелируют с содержанием гомоцистеина в плазме крови и уровнем VEGF-A в слезной жидкости.

Доказано наличие устойчивых корреляционных связей между клиническим течением неишемического типа окклюзии центральной вены сетчатки (ЦВС) и изменениями уровней гомоцистеина в плазме крови, MCP-1 в слезной жидкости, VEGF-A в слезной жидкости, что вносит вклад в исследование механизмов патогенеза и расширяет представления о возможностях и эффективности персонализированного подхода к лечению.

Практическая значимость результатов диссертационной работы обоснована тем, что выявленная взаимосвязь между уровнем гомоцистеина в плазме крови, MCP-1 в слезной жидкости, VEGF-A в слезной жидкости и клиническими показателями у пациентов с окклюзией сосудов сетчатки

позволяет использовать эти значения для дополнительной лабораторной диагностики при уточнении диагноза.

Разработана патогенетическая модель прогнозирования исхода неишемической ОЦВС, основанная на доступных традиционных инструментальных и лабораторных методах исследования, и алгоритм ведения пациентов с неишемической окклюзией ЦВС. На основании полученных высоких показателей клинической информативности представляется перспективным использование предложенной модели и алгоритма для прогнозирования исхода и персонализированного подхода к тактике ведения пациентов.

Простой неинвазивный метод сбора материала может использоваться рутинно, позволяет избежать интра- и постоперационных осложнений, характерных для сбора внутриглазной жидкости. Полученные результаты клинической информативности инструментальных и лабораторных методов позволяют предложить алгоритм прогноза и персонализированного направления лечения пациентов с окклюзией сосудов сетчатки.

Предметом исследования являлась актуальная научная задача установления значимости биомаркеров патогенеза окклюзий сосудов сетчатки для прогнозирования и персонализации диагностической и лечебной тактики.

Объектом исследования являлись пациенты с неишемическим типом окклюзии центральной вены сетчатки, окклюзией центральной артерии сетчатки.

Степень достоверности и апробация результатов диссертационного исследования

Степень достоверности полученных результатов исследования обеспечивается научной постановкой цели и задач исследования, достаточной выборкой (96 пациентов — 96 глаз), применением современных высокоинформативных методов офтальмологического обследования (оптическая когерентная томография) и лабораторного иммунохимического и

биохимического методов обследования (электрохемилюминесцентный анализ, твердофазный иммунный анализ, кинетический анализ). Степень достоверности подтверждается статистической обработкой результатов исследования.

Проведение диссертационного исследования «Значение биомаркеров патогенеза окклюзий сосудов сетчатки для персонализации диагностической и лечебной тактики» одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол №5 от 02.04.2021).

Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 10 от 26.08.2024).

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: VII научно-практической конференции молодых ученых ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России «Клиническая и фундаментальная офтальмология глазами молодых ученых» (г. Москва, 4 февраля 2022 г.); научно-практической конференции «Офтальмология раннего и серебряного возраста» (г. Москва, 25 ноября 2023 г.); IX ежегодной научно-практической конференции молодых ученых ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России «Наука, практика, технологии в офтальмологии: форум молодых ученых» (г. Москва, 9 февраля 2024 г.); XXIX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Интерпретация результатов лабораторных исследований» (г. Москва 1-3 апреля 2024 г.); International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) WORLDFLAB 2024 Congress (ОАЭ, г. Дубай, 26-30 мая 2024 г.); XIII Съезде Общества офтальмологов России совместно с конференцией молодых ученых «Федоровские чтения — 2024» (г. Москва, 20 июня 2024 г.).

Внедрение результатов диссертационной работы в практику.

Результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику Федерального государственного казенного учреждения Главный клинический военный госпиталь (акт внедрения от 01.08.2024), в

клиническую практику Национального медицинского исследовательского центра высоких медицинских технологий Центральный военный клинический госпиталь имени А. А. Вишневого Министерства обороны Российской Федерации (акт внедрения от 12.08.2024).

Результаты диссертационной работы включены в соответствующие разделы основной профессиональной образовательной программы высшего образования — программа подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности 31.08.59. — Офтальмология, программа подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности 31.08.05. — Клиническая лабораторная диагностика, в учебные планы циклов повышения квалификации врачей-офтальмологов кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, в учебные планы циклов повышения квалификации врачей клинической лабораторной диагностики кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом лабораторной иммунологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Научные публикации по теме диссертации

По результатам исследования опубликовано 8 печатных работ, в том числе 4 работы – в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 2 работы – в изданиях, включенных в международную базу данных и систему цитирования Scopus. Получен патент на изобретение РФ (№ 2826788 «Способ прогнозирования исхода неишемической окклюзии центральной вены сетчатки», 17.09.2024).

Личное участие соискателя ученой степени в получении результатов, изложенных в диссертации.

Автор принимал непосредственное участие в выполнении всех этапов диссертационной работы: обоснование актуальности и степени разработанности темы диссертационной работы, формулировка цели, задач, определение методов решения поставленных задач; анализ научной литературы по теме диссертационного исследования; офтальмологическое

обследование всех пациентов, сбор биоматериала – слезной жидкости и плазмы крови – у обследуемых пациентов для проведения лабораторных исследований; участие в проведении лабораторных иммунохимических и биохимических исследований; анализ полученных данных, включая статистический анализ (непараметрические методы, построение и анализ ROC-кривых с расчетом пороговых значений и показателей клинической информативности, метод логистической регрессии для многофакторного анализа); обобщение результатов; формирование заключения и выводов, положений, выносимых на защиту, практических рекомендаций; подготовка материалов для публикации по теме диссертационной работы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Диссертация «Значение биомаркеров патогенеза окклюзий сосудов сетчатки для персонализации диагностической и лечебной тактики» соответствует паспорту специальности 3.1.5. Офтальмология (медицинские науки) и направлению исследования п. 2 «Усовершенствование известных и разработка новых методов диагностики органа зрения и его придаточного аппарата», паспорту специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки) и направлению исследования п.3 «Клинико-лабораторные методы исследования для определения тяжести, периода и срока болезни, прогноза, контроля за лечением и его результатами».

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 126 страницах печатного текста, состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследования (глава 3, глава 4), заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 26 таблицами, 26 рисунками, 1 схемой. Список литературы включает 191 источник (45 отечественных и 146 зарубежных авторов).

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современные представления о распространенности

ОККЛЮЗИИ ВЕН СЕТЧАТКИ

Окклюзия вен сетчатки (ОВС) — это нарушение кровообращения в центральной вене сетчатки (ЦВС) или ее ветвях, является тяжелым сосудистым заболеванием сетчатки. Данная патология сохраняет одно из основных мест среди причин слепоты и слабовидения, что обусловлено тяжестью поражений сетчатки и зрительного нерва из-за развития грубых структурных изменений в глазных тканях [5, 36].

По данным Национального руководства по офтальмологии [30], распространенность окклюзий ретинальных вен варьирует около 2,14 случая на 1000 населения. Возраст больных колеблется от 14 до 92 лет (в среднем 51,4–65,2 года) [30]. В работе Beaver Dam Eye, США, 2008 г. [111], авторы за 15 лет исследования зафиксировали стандартизованную по возрасту заболеваемость окклюзией ветви центральной вены сетчатки (ОВЦВС) 1,8% и заболеваемость окклюзией центральной вены сетчатки (ОЦВС) 0,5%, причем также отмечено увеличение частоты встречаемости ОВС с повышением возраста пациента. Так, в диапазоне 65–74 года заболеваемость ОВЦВС и ОЦВС составила 2,9% и 1,3% соответственно [111]. В метаанализе Rogers S. с соавт., 2010 [151], были проанализированы 15 научных работ, включавших 68751 пациентов в возрасте от 30 до 101 года. Основываясь на результатах исследования, авторы указывают, что примерно 16,4 млн взрослых в мире поражены ОВС, из них 2,5 млн — ОЦВС и 13,9 млн — ОВЦВС; были представлены следующие данные по распространенности ОВС: стандартизованная по полу и возрасту встречаемость ОВЦВС составила 3,77 на 1000 населения, встречаемость ОЦВС — 0,65 на 1000 населения [151]. По данным авторов, число всех видов ОВС увеличивалось с возрастом пациентов (таблица 1). Увеличение встречаемости в связи с повышением возраста авторы исследования связывали с увеличением

атеросклероза и сопряженных с возрастом сосудистых (к примеру, артериальной гипертензии) и глазных (к примеру, глаукомы) факторов риска [151].

Таблица 1 — Встречаемость ОВЦВС и ОЦВС в зависимости от возрастной группы (согласно данным исследования Rogers S. с соавт., 2010 [151])

Возрастной интервал, лет	ОВС			ОЦВС			ОВЦВС		
	Мужской пол	Женский пол	Стандартизировано по полу	Мужской пол	Женский пол	Стандартизировано по полу	Мужской пол	Женский пол	Стандартизировано по полу
30–39	2,96	0	1,62	0	0	0	0	2,96	1,62
40–49	1,46	1,88	1,65	0,31	0,24	0,27	1,57	1,22	1,37
50–59	7,94	5,29	6,78	0,71	0,69	0,69	4,58	7,26	6,09
60–69	9,67	12,15	10,82	1,2	2,06	1,67	11,11	7,74	9,29
70–79	14,48	15,69	15,03	3,14	2,64	2,87	12,76	11,86	12,27
80+	18,09	15,9	17,29	5,62	5,34	5,44	10,32	12,84	11,93

Согласно ранее проведенным исследованиям, ОВЦВС чаще встречается в височных, чем в носовых квадрантах сетчатки, из-за большего количества артериовенозных пересечений сосудов [36, 129]. В 66% случаев ОВЦВС происходит в верхне-височном квадранте, в 22–43% — в нижнем височном квадранте [98, 145]. Вследствие отсутствия субъективных симптомов обнаружение ОВЦВС в носовых квадрантах обычно случайно и зачастую диагностируется только в том случае, когда возникают осложнения в виде кровоизлияния из новообразованных сосудов в витреальную полость [117, 138].

По данным Танковского В. Э. [35], ОЦВС встречается у 27,1%

больных, окклюзии ее ветвей — у 72,9%. Среди ОВЦВС окклюзия верхне-височной ветви наблюдалась чаще других — у 45,7%, ниже-височной — у 17,8%, верхне-носовой — у 0,8%, ниже-носовой — у 0,8%, макулярной ветви ЦВС — у 1,6%, гемисферические и гемицентральные ОВЦВС — у 6,2%. Правый и левый глаз вовлекаются в патологический процесс с одинаковой частотой [35].

1.2 Классификация окклюзий вен сетчатки

Существует несколько различных классификаций ОВС, которыми активно пользуются в клинической практике.

В основу классификации, предложенной Кацнельсоном Л. А. с соавт., 1990 г. [12], положены стадия процесса и локализация тромба. Согласно этой классификации, выделяют претромбоз, тромбоз и ретротромбоз ЦВС и артериовенозных аркад (полный и неполный). Авторы рассматривают претромбоз как ранние изменения в сетчатке, вызванные совокупностью этиологических факторов, которые могут привести к развитию полноценного тромбоза [12]. В этой классификации оценивают состояние макулярной области (с отеком или без отека), а также выделяют посттромботическую ретинопатию (таблица 2).

Таблица 2 — Классификационная схема при тромбозе ретинальных вен (Кацнельсон Л. А. с соавт., 1990 [12])

Претромбоз	Центральной вены сетчатки	Артериовенозной аркады: 1. Верхне-височной 2. Нижне-височной 3. Верхне-носовой 4. Нижне-носовой
Тромбоз или ретротромбоз	Центральной вены сетчатки: 1. Полный 2. Неполный	Артериовенозной аркады: 1. Верхне-височной А) с отеком макулы Б) без отека макулы 2. Нижне-височной А) с отеком макулы Б) без отека макулы

	3. Верхне-носовой 4. Нижне-носовой
Посттромботическая ретинопатия	

Другой вариант классификации предложен S. M. Bloom и A. Brucker в 1991 году [54]. Основным принципом, положенным в их классификацию, — разделение окклюзий вен сетчатки по калибру сосудов (таблица 3). Так, авторы выделяют окклюзию ветвей центральной вены сетчатки, гемицентрально-ретикулярную окклюзию и окклюзию центральной вены сетчатки.

Таблица 3 — Классификация ОВС (S.M. Bloom, A. Brucker, 1991 [54])

Окклюзия ветвей центральной вены сетчатки	главной (большой) ветви: пораженная область составляет 5 диаметров диска и более
	второго порядка: пораженная область составляет от 2 до 5 диаметров диска
	третьего порядка: пораженная область составляет меньше 2 диаметров диска
Гемицентрально-ретикулярная окклюзия	неишемическая
	ишемическая
Окклюзия центральной вены сетчатки	неишемическая (неполная окклюзия)
	ишемическая (полная окклюзия): пораженная (неперфузируемая) область составляет не менее 10 диаметров диска

Полная классификация Танковского В. Э. [35] включает в себя разделение по этиологическим факторам, анатомической локализации, стадиям развития, типу и состоянию макулярной области (таблица 4):

Таблица 4 — Классификация ОВС (Танковский В. Э., 2000 [35])

По этиологическим факторам	1. Тромбозы ретинальных вен при воспалительных заболеваниях: А) Глаза 1) хориоретинитах и ретинальных васкулитах
----------------------------	--

	<p>а) инфекционных (бактериальных, вирусных и др.)</p> <p>б) системных, синдромных, аутоиммунных (болезнь Бехчета, болезнь Бехтерева, системная красная волчанка и др.)</p> <p>2) неврите зрительного нерва Б) Окружающих глаз тканей В) Других систем и органов</p> <p>2. Тромбозы ретинальных вен при невоспалительных заболеваниях</p> <p>А) Глаза</p> <p>1) эмболии центральной артерии сетчатки</p> <p>2) ангиоматозе и телеангиоэктазиях 3) друзах зрительного нерва 4) глаукоме 5) травмах (включая оперативные вмешательства)</p> <p>Б) Окружающих глаз тканей (опухолевые, отечные поражения орбиты и зрительного нерва)</p> <p>В) Других органов и систем</p> <p>1) сердечно-сосудистой (артериальной гипертония, атеросклероз, сердечная недостаточность и др.)</p> <p>2) эндокринной (сахарный диабет) 3) кроветворной (лейкоз, полицитемия, серповидно-клеточная анемия, агранулоцитоз, тромбоцитопеническая пурпура и др.)</p> <p>4) гемостаза и фибринолиза (гемофилия, дисплазминогенемия) 5) иммунной (гипергамма-глобулинемия и др.)</p> <p>3. Тромбозы ретинальных вен при невыясненных этиологических факторах</p>
По анатомической локализации	<p>1. Тромбоз ЦВС</p> <p>2. Гемикентральный и гемисферический тромбоз</p> <p>3. Тромбоз ветвей ЦВС А) верхне-височной</p>

	Б) ниже-височной В) выше-носовой Г) ниже-носовой Д) сочетанной поражение ветвей 4. Тромбоз макулярной веточки височной ветви ЦВС 5. Тромбоз вен третьего порядка
По стадиям развития	1. Претромбоз 2. Тромбоз 3. Рецидивирующий тромбоз 4. Посттромботическая ретинопатия 5. Повторный тромбоз
По типу	1. Неишемический 2. Ишемический 3. Неопределенный (чаще всего бывает временным, когда не представляется возможным оценить состояние микроциркуляторного русла)
По состоянию макулярной области	1. С отеком А) без ишемии Б) с ишемией 2. Без отека А) без ишемии Б) с ишемией

1.3 Этиопатогенез и факторы риска

«Первичный» тромб, который состоит из агрегатов кровяных клеток, формируется в просвете вены за период 2–4 минут. Агрегация клеток крови развивается одновременно с активацией свертывания крови, образуется фибрин, через 4–9 минут превращающийся в плотный «красный» тромб. «Красный» тромб сопряжен со стенкой сосуда. При адекватной работе фибринолитической системы тромб может раствориться, в таком случае происходит восстановление кровотока в просвете поврежденного сосуда [36]. В случае дефекта фибринолитической системы тромб организуется, что приводит к перекрытию просвета сосуда. Размеры тромба могут отличаться — тромб может быть локальным и перекрывать проток частично или

заполнять весь просвет, что вызывает выраженное повышение давления крови в стволе сосуда, отек, нарушение функции капилляров и ишемию [36].

По данным оптической когерентной томографии-ангиографии, изменения в микроциркуляторном русле при ОВС чаще определяются в глубоком сосудистом сплетении, чем в поверхностном сосудистом сплетении, что может быть обусловлено особенностями архитектоники сосудов в данных сплетениях [46, 88, 108]. Глубокое сосудистое сплетение состоит из капилляров «вихревой» конфигурации, которые расположены параллельно сосудам поверхностного сосудистого сплетения сетчатки. Кровь из глубокого сплетения собирается в более крупные поверхностные вены, при этом повышение давления в ЦВС передается в глубокое сосудистое сплетение [55, 140]. Прямая связь поверхностных капилляров с артериолами сетчатки позволяет защитить капилляры от ишемических изменений при повышении венозного давления и обеспечивает более высокое перфузионное давление и оксигенацию [140].

Экспериментально были выявлены три основные стадии окклюзии вен сетчатки [36]:

1. Период от 1 ч до 6 ч после окклюзии: увеличение давления в проксимальной части вены, эндотелиальная дисфункция, повышение проницаемости стенки сосуда, начало развития отека сетчатки.

2. Период от 6 ч до 1 недели: разрушение эндотелиоцитов и перицитов, обнажение базальной мембраны, вследствие чего возникает адгезия тромбоцитов, формирование тромба, что приводит к полному прекращению кровообращения в капиллярном русле, появляются кровоизлияния.

3. Период от 1 недели до 5 недель: сохранение капиллярной окклюзии, развитие пролиферации соединительной ткани в поврежденном сосуде и необратимая закупорка сосуда.

В зависимости от индивидуальных особенностей гемодинамики и фибринолитической системы процесс тромбоза может остановиться на любой из перечисленной стадии, вследствие чего протекать в более легкой

или тяжелой форме. В соответствии с течением процесса врачи-офтальмологи, клиницисты, подразделяют ретинальные венозные окклюзии по стадиям и типу течения.

В 1983 г. S. S. Nayfeh [96] разделил окклюзии центральной вены сетчатки по типу патологического процесса: ишемический тип (геморрагическая ретинопатия) и неишемический тип (ретинопатия венозного стаза).

Неишемический тип ОЦВС встречается примерно в 75–80% случаев, ишемический — в 20–25% [96]. Существует вероятность перехода одной формы ОЦВС в другую [97]. По данным S. S. Nayfeh и M. Zimmerman [88], вероятность перехода неишемической формы ОЦВС в ишемическую в течение 6 и 18 месяцев составляет 13,2% и 18,6% соответственно у пациентов старше 65 лет, у 6,7% и 8,1% при возрасте пациентов от 45 до 64 лет. Пациенты с неишемической окклюзией ЦВС имеют большую вероятность реканализации сосудистого сосуда с возможностью восстановления перфузии сетчатки [36].

При ишемической ОЦВС при полной закупорке венозного просвета и полном прекращении перфузии развивается выраженная ишемия сетчатки [151]. Заболевание манифестирует одномоментным снижением зрения. На глазном дне обращают на себя внимание извитость и расширение всех ветвей ЦВС, точечные и штрихообразные кровоизлияния в виде языков пламени во всех квадрантах, отек сетчатки, ватообразные очаги. Относительный афферентный зрачковый дефект выражен слабо или отсутствует. Прогноз при неишемическом типе окклюзии ЦВС достаточно благоприятный [36, 96, 97]. Восстановление венозного оттока возможно не полностью вследствие реканализации просвета вены и в исходе развития оптико-цилиарных анастомозов. Острота зрения повышается, но не возвращается к прежним показателям. Ведущей причиной стойкого снижения зрения является развитие отека макулярной зоны, что ведет к вторичным изменениям пигментного эпителия сетчатки [36, 56, 96, 97, 131].

При ишемическом типе окклюзии ЦВС закрытие венозного просвета происходит быстро, из-за чего снижается перфузия сетчатки, происходит обтурация капилляров, развивается гипоксия сетчатки. Вторично происходит массивное просачивание жидкости [36]. Острота зрения пациента одномоментно падает до счета пальцев у лица или светопроекции, при осмотре можно обнаружить явный относительный афферентный зрачковый дефект. На глазном дне выявляются застойные явления в виде извитости вен сетчатки, ватообразных очагов, обширных интратретинальных геморрагий и кровоизлияний в виде языков пламени, отека сетчатки, в том числе и в макулярной зоне. Прогноз ишемического типа окклюзии ЦВС для зрения неблагоприятный ввиду ишемии макулы. Тяжелым осложнением и неблагоприятным прогностическим признаком является рубеоз радужки, который может привести к развитию вторичной неоваскулярной глаукомы [36, 96, 97].

Неишемический тип ОЦВС обычно протекает доброкачественно. В течение нескольких месяцев происходит снижение ретинального отека вплоть до полной регрессии, рассасывание кровоизлияний, нормализация калибра сосудов, исчезновение капиллярных дилатаций, а также появляется коллатеральное кровообращение [36, 96, 97]. Основной причиной нарушения зрения является макулярный отек. Если отек персистирует, это приводит к необратимым макулярным изменениям (например, кистозная макулярная дистрофия и/или эпиретинальный фиброз) и последующей макулярной скотоме [131]. Напротив, ишемический тип ОЦВС протекает злокачественно. При отсутствии лечения примерно в половине случаев развивается неоваскулярная глаукома и, как следствие, слепота или потеря глаза как органа. У части пациентов может развиваться рецидивирующий гемофтальм [96]. У пациентов с ишемической ОЦВС наблюдается выраженная потеря зрения, при этом острота зрения никогда не возвращается к прежним значениям [96].

Считают, что немаловажное значение в развитии тромбоза, неоангиогенеза, ремоделирования сосудов, внутрисосудистой активации тромбоцитов и лейкоцитов играет эндотелиальная дисфункция [32, 40, 84, 95, 109, 120, 146, 166, 177, 181, 190]. Эндотелиальная выстилка сосудов регулирует местные процессы гемостаза, пролиферации, миграции клеток крови в сосудистую стенку и сосудистый тонус. При дисфункции эндотелия развивается дисбаланс между факторами, которые сопровождают и обеспечивают эти процессы [72, 99]. Согласно данным исследований, эндотелиальная дисфункция является обязательным звеном всех заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе атеросклероза, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности [4, 7, 182, 190]. Эндотелиальная дисфункция характеризуется неадекватным (увеличение или снижение) образованием в эндотелии разнообразных биологически активных веществ [19]. При длительном действии повреждающих факторов происходит нарушение баланса выработки факторов, которые регулируют тонус сосудов, баланс системы гемостаза и процессы взаимодействия между клетками, что ведет к истощению эндотелия, сопровождающимся гибелью клеток и замедлением процессов регенерации эндотелиальных клеток [164]. Морфологически клетки эндотелия набухают вследствие отека или сморщиваются вследствие дегидратации. Эндотелиальные клетки однотипно реагируют на большинство раздражителей [164].

При альтерации эндотелия усиливается экспрессия молекул адгезии, миграция лейкоцитов и увеличивается экспрессия провоспалительных цитокинов [72, 99, 167]. В свою очередь, усиливается продукция эндотелием прокоагулянтов, таким образом ингибируется фибринолиз и происходит одновременное уменьшение продукции антикоагулянтов [41].

Ведущими факторами риска ОЦВС и ОВЦВС являются артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперлипидемия, гипергомоцистеинемия, нарушение свертываемости крови, системные воспалительные заболевания, открытоугольная глаукома или офтальмогипертензия, короткий ПЗО,

ретробульбарная компрессия [47, 62, 67, 68, 73, 78, 80, 111, 112, 126, 136, 139, 144, 156, 170, 175, 176].

В метаанализе Song P. с соавт., 2019 г. [159], было установлено, что одним из основных факторов риска ОВС является повышение возраста. Артериальная гипертензия являлась значимым фактором риска для ОВС, особенно при наличии острого инфаркта миокарда или нарушения мозгового кровообращения в анамнезе. Кроме того, повышение уровня общего холестерина и креатинина также были связаны с более высоким риском развития ОВС. Авторы не выявили статистически значимого увеличения частоты встречаемости ОВС у пациентов с сахарным диабетом, пациентов женского пола, а также при расширении экскавации ДЗН [159].

В другом метаанализе Kim J. с соавт., 2019 г. [110], в качестве факторов риска также были указаны возраст, артериальная гипертензия (повышение и систолического, и диастолического артериального давления), повышение уровня общего холестерина и изменения липидного профиля (высокое содержание липопротеидов низкой плотности и низкое содержание липопротеидов высокой плотности), заболевания сердца и нарушения мозгового кровообращения в анамнезе. Также авторы отмечали такие факторы риска, как повышение индекса массы тела, увеличение объема талии, повышенный уровень глюкозы натощак, курение и злоупотребление алкогольными напитками, заболеваемость сахарным диабетом, изменение скорости клубочковой фильтрации и хроническую болезнь почек [110].

В настоящее время наблюдают увеличение числа заболеваний сердечно-сосудистой системы и омоложение дебюта их проявлений. Это ведет и к учащению встречаемости нарушений кровообращения в сетчатке, в том числе, ОЦВС И ОВЦВС [3, 21, 25, 31, 34, 35, 74].

Bertelsen с соавт., 2014 г. [51], выявили повышенный риск смерти, сопряженный с ОЦВС (5,9/100 смертей против 4,3/100). Однако при сравнении данных с частотой кардиоваскулярных заболеваний (артериальная гипертония, заболевания периферических артерий, коронарные заболевания

сердца, острый инфаркт миокарда, застойная сердечная недостаточность, сосудистые заболевания головного мозга) было установлено, что частота смерти была сравнима с группой контроля. Также нет данных о повышении частоты смерти при ОВЦВС [51]. Авторы полагают, что такие результаты получены вследствие того, что васкулярные заболевания являются значимым фактором риска развития ОВС [41]. Также нет данных о повышении частоты смерти при стандартизированной ОВС и у других авторов [51, 111].

Одной из возможных причин развития тромбоза является нарушение баланса системы гемостаза [13, 20, 26, 126]. Дисфункция системы гемостаза происходит в результате нарушения баланса между коагуляционной и антикоагуляционной системами, а также между сосудосуживающими и вазодилатирующими факторами, изменениями вязкости крови, альтерации сосудистой стенки [20]. Существуют такие тромбогенные факторы как активация или повреждение сосудистой стенки, стимуляция тромбоцитов, усиление секреции факторов свертывания крови, нарушение фибринолиза, остановка или замедление тока крови в сосудах микроциркуляторного русла [2].

1.4 Осложнения окклюзий вен сетчатки

Самыми частыми осложнениями ОВС являются вторичная неоваскулярная глаукома и макулярный отек [30, 36, 96, 97].

Неоваскулярной считается вторичная глаукома, возникшая под действием ангиогенных факторов [30]. Характерным для неоваскулярной глаукомы является рост новообразованных сосудов в радужке, УПК, сетчатке. По данным Williamson T. H., 1996 г. [179], неоваскуляризация после ОВС развивается в 21% случаев в период 3–7 месяцев от начала заболевания, однако не исключено развитие неоваскуляризации вплоть до 24 месяцев. Было выявлено, что без должного лечения вторичная неоваскулярная глаукома развивается у 8% пациентов после ОВС (авторы указывают, что это осложнение преимущественно характерно для ишемического типа ОВС) [179]. В другом исследовании было показано, что неоваскуляризация была

выявлена только у пациентов, перенесших ишемический тип ОВС [96]. Авторы также отмечают развитие рецидивирующих кровоизлияний в стекловидное тело при неоваскуляризации, что также может привести к слепоте [96]. В четверти случаев неконтролируемая офтальмогипертензия вследствие вторичной глаукомы может привести к выраженному болевому синдрому [179].

Другим осложнением ОВС является макулярный отек. Гистологически макулярный отек представляет собой скопление жидкости в наружном плексиформном и внутреннем ядерном слоях, а также отек клеток Мюллера [37]. Для постокклюзионных изменений характерны кистозный и диффузный виды макулярного отека [37]. Диффузное поражение макулы — отек без развития кист и полостей, причиной является хронический продолжительный выпот из сосудистых аномалий [56]. Диффузный отек является транзиторным, имеет тенденцию к спонтанному разрешению, прогностически благоприятен. Однако при длительном существовании может переходить в кистозный макулярный отек [83]. Для кистозного отека характерно развитие кист и полостей в слоях сетчатки. При тяжелом течении в кистозных полостях может накапливаться геморрагическое содержимое [56, 148]. Кистозный отек имеет хроническое течение, прогностически менее благоприятен [163]. Длительное существование кистозного отека макулы приводит к истончению внутренних слоев сетчатки, гибели фоторецепторов, атрофии пигментного эпителия, альтерации базальной мембраны, развитию эпиретинального фиброза [1, 85, 105, 153].

Выделяют два вида макулярного отека по механизму возникновения — вазогенный и цитотоксический [59]. При вазогенном макулярном отеке происходит повышение проницаемости эндотелия и трансудация жидкости через сосудистую стенку. По данным ряда авторов, при цитотоксическом типе отек развивается внутриклеточно. Следствием внутриклеточного отека является разрушение мембран клеток, содержимое клеток выходит в

межклеточное пространство, таким образом, формируется внеклеточный отек. При цитотоксическом макулярном отеке возникает некроз ткани [59].

Выделяют три варианта поражения макулы при ОВС [33]:

1. Отек в результате патологической проницаемости ретинальных сосудов;
2. Отек в результате ишемии при окклюзии перифовеолярных капилляров;
3. Смешанный — при одновременном повышении проницаемости и развитии ишемии.

В зависимости от площади окклюзированных капилляров выделяют четыре степени нарушения перфузии макулы [14]:

1 степень — окклюзия перифовеолярных капилляров, которая занимает площадь менее 1 квадранта;

2 степень — окклюзия перифовеолярных капилляров, которая занимает площадь от 1 до 2 квадрантов;

3 степень — окклюзия перифовеолярных капилляров, которая занимает площадь 3 квадранта;

4 степень — окклюзия перифовеолярных капилляров всех 4 квадрантов.

Согласно данным исследования Rogers S. с соавт., 2010 г. [152], при ОВЦВС макулярный отек развивается в 5–15% случаев в течение 1 года. Также авторами исследования была отмечена самопроизвольная резорбция в 18–41% случаев [152].

Хронический макулярный отек является плохим прогностическим признаком [1, 59, 85, 105, 153]. При отсутствии лечения в 86% случаев максимально корригированная острота зрения (МКОЗ) пациентов прогрессивно снижается. Длительно персистирующий макулярный отек поддерживает и усугубляет гипоксию фовеолярной области, что приводит к необратимым структурным изменениям сетчатки [39].

Считается, что основной причиной макулярного отека при ОВС являются изменения внутреннего гематоретинального барьера, вызванные цитокинами [132].

1.5 Биомаркеры дисфункции эндотелия, цитокины, хемокины и факторы роста эндотелия сосудов

1.5.1 Исследование гомоцистеина при окклюзиях сосудов сетчатки

Гомоцистеин — небелковая сульфгидрильная аминокислота, образующаяся в процессе метаболизма метионина. Это биомаркер является белковым фактором, влияющим на состояние эндотелия сосудов [94]. Гомоцистеин оказывает действие прокоагулянта, подавляя активность антитромбина III и гепарина, что приводит к повышению активности тромбина [124].

Уровень гомоцистеина в плазме крови варьируется на уровне 10–11 мкмоль/л [60, 94, 124]. По другим данным, содержание гомоцистеина в плазме крови колеблется от 5 до 15 мкмоль/л [90, 165]. Нормальный уровень гомоцистеина составляет 5–15 мкмоль/л, слегка повышенный уровень — 15–30 мкмоль/л. Умеренную гипергомоцистеинемию определяют при уровне гомоцистеина в 30–100 мкмоль/л. Концентрация гомоцистеина более 100 мкмоль/л свидетельствует о тяжелой гипергомоцистеинемии [94, 157, 165]. Повышение уровня гомоцистеина приводит к учащению апоптозов, таким образом ускоряя процессы старения эндотелиоцитов [43, 91]. Гипергомоцистеинемия приводит к увеличению риска разрыва атеросклеротической бляшки и тромбофилии [43, 92, 188]. Исследования подтверждают, что гипергомоцистеинемия приводит к росту риска развития окклюзий вен [44, 48, 68, 189], а также учащению ретинальных артериальных окклюзий [7].

Исследования Vine A. K., 2000 г. [171, 172], показали прямую корреляцию между уровнем гомоцистеина в сыворотке крови и тяжестью клинического течения окклюзии центральной вены сетчатки. Так, повышение концентрации гомоцистеина было определено у 55% пациентов с

двухсторонней ОЦВС, у 30% больных с односторонней ишемической ОЦВС, у 16,6% при иных формах заболевания [171, 172]. Гипергомоцистеинемия у пациентов с венозной окклюзией сетчатки была подтверждена и другими исследованиями [53, 61, 68, 143]. В отечественной литературе также имеются сведения о гипергомоцистеинемии при ОЦВС. Исследование Тульцевой С. Н., 2008 г. [38], показало, что гипергомоцистеинемия встречается чаще при ишемической ОЦВС, чем при неишемической ОЦВС.

1.5.2 Роль цитокинов в иммунопатогенезе сосудистых заболеваний глаз

Интерлейкин-6 (ИЛ-6) является провоспалительным цитокином, одной из функций которого является влияние на актиновые филаменты клеток, что создает щелевые контакты между ними и увеличивает эндотелиальную проницаемость. Есть данные о повышении экспрессии ИЛ-6 культивируемыми эндотелиальными клетками *in vitro*, которые подверглись гипоксии [130]. Исследование Ни Р. с соавт., 2022 [103], показало повышенную концентрацию ИЛ-6 камерной влаги у пациентов с ОЦВС и постокклюзионным макулярным отеком. Другие исследования также подтверждают полученные результаты [101]. В работе Yi Q. Y. et al., 2020 [183], был исследован ИЛ-6 в камерной влаге и получены следующие результаты: данный цитокин имел более высокую концентрацию при ОЦВС, чем при ОВЦВС, а также была выявлена средняя корреляционная связь между содержанием ИЛ-6 и VEGF-A. Также не отмечалось снижения уровня ИЛ-6 камерной влаги после хирургического лечения макулярного отека – интравитреального введения ингибитора ангиогенеза [183]. Есть данные о повышенной концентрации ИЛ-6 в стекловидном теле при ишемической ОЦВС в сравнении с ишемической ОЦВС и его корреляции со степенью отека макулы [134]. Было выявлено повышение уровня ИЛ-6 в сыворотке крови и в слезной жидкости у пациентов с постокклюзионным макулярным отеком [6].

Интерлейкин-8 (ИЛ-8) является хемокином-хемоаттрактантом, его основная функция – активация нейтрофилов и Т-клеток [130]. Доказано, что при гипоксии и наличии окислительного стресса выработка ИЛ-8 повышается, вследствие чего увеличивается проницаемость эндотелия и повышается адгезия лейкоцитов к эндотелию сосудов [130]. Исследования Cui W. с соавт., 2021 [70], показали повышение уровня ИЛ-8 в водянистой влаге при ОЦВС в сравнении с контрольной группой без сосудистых нарушений сетчатки. Работа Sun C. с соавт., 2020 [207], также доказывает повышение концентрации ИЛ-8 камерной влаги при ОЦВС, а также повышенный уровень ИЛ-8 камерной влаги при ОЦВС в сравнении с ОВЦВС [160]. Схожие результаты были отмечены и в других исследованиях [181, 127, 161]. Есть данные о влиянии провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-8, на скорость кровотока в сетчатке при неишемической ОЦВС [134].

Гамма-интерферон (γ -ИФН) – цитокин, который секретируется преимущественно лимфоцитами (Т-хелперы и НК-клетки) и макрофагами. Его основные функции связаны с регуляцией врожденных и приобретенных иммунных реакций, в том числе с противовирусной и иммуномодулирующей активностью, ростом и дифференцировкой клеток и контролем апоптоза [121]. Считается, что активация γ -ИФН стимулирует разрушение гематоретинального барьера и активацию провоспалительных цитокинов, что в результате приводит к ускорению неоваскуляризации и нейроглиальной дегенерации [118]. Повышение уровня γ -ИФН в стекловидном теле связывают с воспалительными заболеваниями, в том числе и увеитом, и пролиферативной витреоретинопатией [121]. В литературе имеются сведения о том, что уровень γ -ИФН в стекловидном теле повышен у пациентов с ОЦВС [128, 161]. В других исследованиях показатель γ -ИФН в стекловидном теле при ОЦВС и ОВЦВС был ниже минимальной определяемой концентрации [178].

В настоящее время идет активное исследование цитокинов при различных глазных заболеваниях, в том числе при окклюзии ретинальных вен. Их функции многообразны, как и механизмы их влияния на патологический процесс. Большинство исследований посвящено изучению уровня цитокинов во внутриглазных средах. Количество работ, посвященных неинвазивному исследованию интерлейкинов, в доступной литературе невелико, вследствие чего представляет интерес изучение показателей цитокинов при помощи простого неинвазивного метода – в слезной жидкости. Недостаточно изученной остается взаимосвязь концентрации цитокинов и развития окклюзий сосудов сетчатки и их осложнений.

1.5.3 Роль моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1) в патогенезе сосудистых заболеваний глаз

Моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1) относится к семейству хемокинов (хемотаксических цитокинов – CC). MCP-1 вырабатывается преимущественно клетками врожденной иммунной системы – макрофагами, моноцитами, дендритными клетками [17]. Также отмечают его экспрессию эндотелиоцитами, фибробластами, лейомиоцитами, поперечнополосатыми мышечными волокнами, кардиомиоцитами, кортикальными эпителиоцитами почки, кератиноцитами, интестинальными эпителиоцитами, клетками мезангия, остеобластами, адипоцитами печени, хондроцитами, меланоцитами, лютеальными клетками, мезотелиоцитами, клетками стромы костного мозга, астроцитами, опухолевыми клетками [18, 50, 89, 185].

MCP-1 играет важную роль в дисфункции эндотелиальной выстилки сосудов — он действует как аттрактант для клеток крови (моноцитов и макрофагов), осуществляет миграцию и выход в воспалительный очаг мононуклеарных клеток, таким образом действуя как провоспалительный компонент [29, 158].

MCP-1 принимает участие во многих физиологических (к примеру, прорезывание зубов, ноцицепция, дифференцировка остеокластов,

противоопухолевая активность и пр.) и патологических процессах [17]. Так, исследователи отмечают участие данного хемокина в патогенезе таких заболеваний и состояний, как псориаз, ревматоидный артрит, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца, гломерулонефрит, заболевания центральной нервной системы с нейрональной дегенерацией (эпилепсия, ишемия мозговой ткани, болезнь Альцгеймера, черепно-мозговые травмы), сосудистые осложнения сахарного диабета 2 типа, инсулинорезистентность при ожирении, бронхиальная астма, СПИД, туберкулез, фиброз печени, аутоиммунные, доброкачественные и злокачественные заболевания щитовидной железы [9, 11, 16, 23, 27, 49, 69, 75, 100, 107, 119, 123, 174].

Среди глазных болезней содержание MCP-1 было изучено при диабетической ретинопатии (камерная влага) [42], возрастной макулярной дегенерации (внутриглазная жидкость) [28], ретинальной венозной окклюзии вен (камерная влага) [102, 114, 115, 133, 134, 149, 162, 184]. Было выявлено повышение концентрации MCP-1 в камерной влаге при ОЦВС в сравнении с ОВЦВС [113].

Исследования MCP-1 слезной жидкости проводили при буллезной кератопатии [168], синдроме сухого глаза [45], дисфункции мейбомиевых желез [122], увеите [66], офтальморозацеа [169], диабетической ретинопатии [24]. Исследований, изучающих уровень MCP-1 в слезной жидкости при ОВС, в доступной литературе обнаружено не было.

1.5.4 Вазкулярный эндотелиальный фактор роста (VEGF) в патогенетической оценке ретинальных венозных окклюзий

Активация ангиогенеза характеризуется повышением уровня ростовых факторов. Семейство фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) является основным регулятором нормального ангиогенеза (например, во время эмбриогенеза) и патологического — при различных заболеваниях, которые сопровождаются развитием неоваскуляризации [10, 27, 63, 65, 71, 86, 87, 79, 155, 180].

Семейство VEGF состоит из нескольких белков — VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D и PlGF (плацентарный фактор роста) [150]. VEGF-A и PlGF — главные медиаторы ангиогенеза.

Считается, что VEGF-C участвует как в сосудистом, так и в лимфатическом развитии, но во взрослых тканях, вероятно, этот цитокин действует как паракринный фактор, участвующий в лимфоангиогенезе и поддержании лимфатических сосудов [75, 106, 116].

VEGF-B широко распространен в тканях, однако его концентрация в тканях сердца и скелетных мышцах максимальна [125, 137]. Доказано, что VEGF-B не оказывает влияния на проницаемость сосудистой стенки и рост сосудов [147].

VEGF-A играет ведущую роль в регуляции ангиогенеза. Рецепторы к фактору роста VEGF-A обнаружены и в тканях глаза — на эндотелии и перицитах сосудов сетчатки и хориоидеи, глиальных клетках и пигментном эпителии сетчатки, на клетках эндотелия роговицы [52, 82, 154]. VEGF-A вырабатывается в ответ на гипоксию сетчатки [93]. VEGF-A проникает через мембрану Бруха к сосудам собственно сосудистой оболочки и связывается с эндотелиоцитами хориокапилляров, в результате происходит активация синтеза белков, которые контролируют клеточную пролиферацию. Пролиферация, дифференциация, миграция эндотелиоцитов приводит к развитию аномальных сосудов и к повышению проницаемости стенки сосуда [93, 104, 142, 167].

Признаки ОЦВС могут быть индуцированы на глазах приматов путем экспериментального интравитреального введения препарата VEGF-A [84]. В *in vivo* исследованиях ряда авторов VEGF-A указан как центральный фактор развития хориоидальной неоваскуляризации [97, 99, 102, 107, 109]. Исследования подтверждают центральную роль VEGF-A в развитии макулярного отека, который является наиболее частой причиной снижения остроты зрения при ОВС [58, 64, 184, 186]. Клинические исследования показали, что концентрация VEGF-A во внутриглазной жидкости при

ретиальных венозных окклюзиях увеличивается прямо пропорционально показателям высоты макулярного отека [57, 131, 141, 173].

Данные отечественной и зарубежной литературы показывают высокую значимость эндотелиальной дисфункции как патогенетического звена окклюзии вен сетчатки. Таким образом, представляет интерес определение концентрации биомаркеров патогенеза при острой сосудистой патологии глаза, в том числе при окклюзии центральной вены сетчатки. Большинство научных работ направлено на изучение внутриглазных сред (камерной влаги, витреума). Однако получение такой среды является инвазивным и имеет риски, сопряженные с интраоперационным повреждением структур глаза или инфицированием. Неинвазивное, а потому безопасное, исследование биомаркеров патогенеза в слезной жидкости открывает широкий потенциал для возможностей рутинной диагностики и последующего мониторинга течения сосудистых заболеваний сетчатки. Лабораторные иммунохимические исследования слезной жидкости и плазмы крови с последующим корреляционным анализом позволят приблизиться к пониманию механизмов эндотелиальной дисфункции в сосудах сетчатки, а исследование клинической информативности позволит предложить пороговые значения для проведения более точной дифференциальной диагностики групп пациентов с разной патологией сосудов сетчатки.

Таким образом, в современной офтальмологии существует задача разработки диагностических (инструментальных, лабораторных) критериев, включающих исследования биомаркеров окклюзий сосудов сетчатки, и применение их в дифференциальной диагностике исследуемой патологии. Исследование взаимосвязей биомаркеров приведет к пониманию патогенетического механизма окклюзий сосудов сетчатки. Исследования в этой области имеют потенциал для разработки подходов к персонализации тактики ведения пациентов на основании дополнительных методов инструментальной и лабораторной диагностики.

Несмотря на активное изучение проблем окклюзий сосудов сетчатки, в настоящее время наблюдается рост числа пациентов с данной патологией. Учитывая, что качество жизни пациентов после перенесенной окклюзии сосудов сетчатки значительно падает в связи с утратой зрительных функций, изучение патогенеза и особенностей течения заболевания, поиск диагностических и прогностических маркеров заболевания, а также разработка алгоритмов персонализированного подхода к лечению являются перспективными и актуальными задачами данного исследования.

Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего проведено обследование 96 пациентов (96 глаз), средний возраст которых составил $66,77 \pm 8,83$ лет. Пациенты были разделены на 3 группы: основную группу I составили 32 больных (32 глаза) с неишемическим типом ОЦВС, основную группу II составили 32 больных (32 глаза) с ОЦАС, группу контроля — 32 больных (32 глаза) без сосудистых нарушений сетчатки.

Обследование пациентов проводилось на клинической базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России) — в Московском городском офтальмологическом центре Городского бюджетного учреждения здравоохранения Московского многопрофильного научно-клинического центра им. С. П. Боткина Департамента Здравоохранения Москвы (МГОЦ ГБУЗ ММНКЦ им. С. П. Боткина ДЗМ). Лабораторные иммунохимические исследования выполнялись на кафедре клинической лабораторной диагностики с курсом лабораторной иммунологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (до 2022 г.: кафедра медицинской биохимии и иммунопатологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (приказ № 330 от 26.12.2022)), отделении клинических инфекционно-иммунологических исследований центра клинической лабораторной диагностики Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации (ФГБУ «ГВКГ имени Н. Н. Бурденко» МО РФ).

Период проведения работы 2020–2024 гг.

Критерии включения: В основную группу I включали пациентов с неишемическим типом ОЦВС вследствие более благоприятного прогноза (ввиду менее выраженной, чем при ишемическом типе ОЦВС, ишемии

макулярной зоны). В основную группу II включали пациентов с ОЦАС сроком давности не более 7 суток. В группу контроля включали пациентов без сосудистых нарушений сетчатки.

Критерии невключения: сопутствующая глазная патология (неоваскулярная форма возрастной макулярной дегенерации, в том числе на парном глазу, предшествующая острая сосудистая патология сетчатки, отслойка сетчатки, глаукома, воспалительные заболевания, хирургическое лечение и травмы в анамнезе) и сопутствующие соматические заболевания (бронхиальная астма среднего и тяжелого течения, сахарный диабет 1 и 2 типа, ревматические заболевания, острые нарушения мозгового кровообращения и другие тромботические состояния в анамнезе, заболевания крови).

Критерии исключения: соматические заболевания, в том числе сахарный диабет 2 типа, которые выявлены у пациентов после госпитализации и стандартного госпитального обследования терапевтом во время консультации.

2.1 Характеристика обследуемой группы пациентов

Всего обследовано 96 пациентов (96 глаз), распределенных в 3 группы — основные группы I и II и группу контроля.

Было проведено обследование пациентов с оценкой возраста, стороны поражения, наличия сопутствующих глазных заболеваний, а также выявление факторов риска, таких как артериальная гипертензия, нарушение липидного обмена, нарушение углеводного обмена, оценка индекса массы тела, курение. Согласно Клиническим рекомендациям Минздрава РФ «Артериальная гипертензия у взрослых», 2019 г. [16], артериальную гипертензию определяли при уровне систолического артериального давления (АД) выше 140 мм рт. ст. и диастолического выше 90 мм рт. ст., нарушение углеводного обмена определяли гипергликемией, т. е. повышением уровня глюкозы, измеренной натощак, выше показателя 5,5 ммоль/л, нарушение липидного обмена — гиперхолестеринемией, т. е. повышением уровня холестерина, выше

терапевтической цели в 4,9 ммоль/л [16]. Индекс массы тела (ИМТ) определяли по формуле: масса тела в килограммах, деленная на квадрат роста в метрах [16].

У пациентов основной группы I были выявлены следующие характеристики: возраст пациентов составлял от 46 до 81 лет, в среднем $68,19 \pm 7,9$ лет. Поражение правого глаза выявлено у 17 пациентов (53,125%), левого глаза — у 15 пациентов (46,875%). 18 пациентов были женского пола (56,25%), 14 — мужского пола (43,75%). Артериальная гипертензия встречалась у 27 пациентов (84,38%) и была компенсирована при помощи лекарственных препаратов до целевого значения ($<130/90$ мм рт. ст.) менее, чем у половины пациентов — у 10 из 27 пациентов (37,0% ДИ: 22,4%–54,0%). Нарушение липидного обмена было выявлено у 26 пациентов (81,25%). У 14 пациентов (43,75%) была выявлена гипергликемия с уровнем глюкозы натощак выше 5,5 ммоль/л. У 21 пациента наблюдалось предожирение или ожирение любой степени (65,625%). Стаж курения более 1 года был выявлен у 13 пациентов (40,625%)

У пациентов основной группы II были выделены следующие особенности: возраст пациентов составлял от 49 лет до 84 лет, в среднем $67,5 \pm 8,7$. Поражение правого глаза выявлено у 16 пациентов (50%), левого глаза — у 16 пациентов (50%). 15 пациентов были женского пола (46,875%), 17 пациентов — мужского пола (53,125%). Артериальная гипертензия встречалась у 26 пациентов (81,25%). Нарушение липидного обмена было выявлено у 26 пациентов (81,25%). У 13 пациентов (40,625%) была выявлена гипергликемия с уровнем глюкозы натощак выше 5,5 ммоль/л. Предожирение или ожирение любой степени было выявлено у 20 пациентов (62,5%). Стаж курения более 1 года был выявлен у 14 пациентов (43,75%).

Пациенты группы контроля имели следующие характеристики: возраст пациентов варьировался от 44 до 84 лет, в среднем $64,63 \pm 9,6$ лет. 16 пациентов были женского пола (50%), 16 пациентов — мужского пола (50%).

Артериальная гипертензия встречалась у 18 пациентов (56,25%). Нарушение липидного обмена (увеличение уровня холестерина выше 4,9 ммоль/л) было выявлено у 13 пациентов (40,63%). У 2 пациентов (6,25%) было выявлено повышение уровня глюкозы натощак выше 5,5 ммоль/л. Предожирение или ожирение было выявлено у 14 пациентов (43,75%). Стаж курения более 1 года был выявлен у 9 пациентов (28,1%).

Среди сопутствующей офтальмопатологии у пациентов с острой сосудистой патологией (ОЦВС и ОЦАС) сетчатки чаще всего диагностировали катаракту (48 пациентов — 75%, 95% ДИ — от 64,3% до 83,7%) и сухую форму возрастной макулярной дегенерации (42 пациента — 65,6%, 95% ДИ — от 54,3% до 75,7%). Пациенты, ранее оперированные по поводу катаракты, не были включены в исследование.

Для проверки эффективности разработанной модели логистической регрессии была набрана контрольная группа II, состоящая из 25 пациентов с неишемической окклюзией центральной вены сетчатки. Пациенты основной группы I и группы контроля II были сопоставимы по полу ($p > 0,05$), возрасту ($p > 0,05$), срокам обследования (сбор биоматериала – слезной жидкости – осуществлялся в течение 7 суток от начала заболевания). Критерии включения, исключения, невключения в контрольную группу II полностью совпадали с таковыми для основной группы I.

2.2 Методы обследования

2.2.1 Офтальмологические методы обследования

Офтальмологическое (клиническое) обследование пациентов было проведено с использованием стандартных и специальных инструментальных методов обследования. В стандартное обследование органа зрения входили: определение максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ) в стандартных условиях освещенности при помощи проектора знаков «Tomey (ТСР-1000)» и стандартного набора стекол; авторефрактометрия с использованием авторефрактометра «Canon (Full Auto Refkeratometer RK-

F1)»; определение показателя критической частоты слияния мельканий (КЧСМ) при помощи аппарата «Свето-тест»; биомикроскопия и обратная офтальмоскопия в условиях медикаментозного мидриаза с использованием щелевой лампы «Carl Zeiss Jena» с использованием офтальмологических асферических линз 60 Дптр, 78 Дптр и 90 Дптр; бесконтактная компьютерная тонометрия тонометром «Huvitz (HNT-7000)» (показатели внутриглазного давления, полученные в результате проведения бесконтактной компьютерной тонометрии, приведены без учета пахиметрии, референсным значением являлся показатель внутриглазного давления до 21 мм рт. ст. [30]).

Пациентам основной группы I также проводилось исследование оптической когерентной томографии (ОКТ) с использованием Retina Scan-3000 Advance («Nidek»). Для получения скана был использован протокол сканирования «Macula Multi Cross», который представляет собой 5 вертикальных и горизонтальных срезов, формирующих карту ретинального интерфейса центральной зоны сетчатки диаметром 6,0 мм. При оценке результатов использовался количественный показатель толщины сетчатки в fovea centralis. Также пациентам основной группы I проводили фоторегистрацию глазного дна при помощи цифровой фундус-камеры (Visucam 500) «Zeiss», ФРГ.

Клиническое обследование с исследованием МКОЗ проводилось пациентам основных групп I и II в первые 7 дней от начала заболевания. Инструментальное обследование (ОКТ с определением толщины сетчатки в fovea centralis) проводилось пациентам основной группы I в первые 7 дней и через 3 месяца от начала заболевания для динамической оценки состояния макулярной зоны сетчатки. Исследование МКОЗ у пациентов группы контроля, а также ОКТ fovea centralis основной группы II (пациенты с ОЦАС) и группы контроля не проводилось ввиду известных значений нормы [30].

2.2.2 Сбор данных анамнеза и клинико-диагностических данных

Сбор данных анамнеза проводился с учетом анализа сопутствующих соматических заболеваний, а также оценки факторов риска ОВС.

При анализе медицинских карт пациентов принимались во внимание следующие факторы риска: возраст, артериальная гипертензия (повышение систолического и/или диастолического давления), гиперлипидемия (повышение уровня холестерина в сыворотке крови), индекс массы тела, количественный показатель уровня глюкозы натощак, курение.

2.3 Методики сбора биоматериала

Использованы следующие биоматериалы: плазма крови и слезная жидкость — для исследования количественного содержания VEGF-A, MCP-1 и гомоцистеина, а также слезная жидкость для исследования цитокинов – интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8), гамма-интерферон (γ -ИФН).

Сбор слезной жидкости у всех 32 пациентов каждой из групп проводился по унифицированной стандартной схеме в течение 7 дней от начала развития заболевания. Сбор плазмы крови с исследованием гомоцистеина плазмы крови проводился у 15 из 32 пациентов в каждой группе в сроки 10–40 дней от начала развития заболевания. Сбор плазмы крови с исследованием VEGF-A плазмы крови и MCP-1 плазмы крови проводился у 24 из 32 пациентов в каждой группе в сроки 10–40 дней от начала развития заболевания. Сбор плазмы крови проводился в период сохранения капиллярной окклюзии сосудов сетчатки, т.е. в активный период развития заболевания.

2.3.1 Методика сбора образцов плазмы крови

Сбор крови пациентов в обследуемых группах проводился в условиях процедурного кабинета. После подготовки необходимых инструментов для взятия венозной крови проводилась маркировка систем для сбора крови. Использовались вакуумные системы для сбора крови с К2-ЭДТА (Еламед, Россия). Взятие крови осуществлялось из локтевой вены согласно инструкции по сбору биоматериала на преаналитическом этапе, а также рекомендаций действия персонала на преаналитическом этапе [8, 15]. Далее кровь центрифугировалась в течение 5 минут при ускорении ротора 1000 g для отделения плазмы от форменных элементов крови. Путем пипетирования

проводился сбор 1,5 мл ЭДТА-плазмы крови и внесение образца в маркированную микропробирку объемом 1,5 мл типа «Эппендорфа» компании Citotest Labware Manufacturing Co Ltd (Китай) с последующим замораживанием образца в морозильной камере LG (Республика Корея) при температуре -80 °С.

2.3.2 Методика сбора образцов слезной жидкости

Отбор слезной жидкости проводился по указанной ниже методике. Взятие слезной жидкости проводилось в условиях смотрового кабинета за щелевой лампой путем последовательного выполнения следующих стандартных процедур:

1) пациент устанавливает голову в подбородник и упор для лба в удобном положении в щелевой лампе «Carl Zeiss Jena» (ФРГ),

2) для минимизации раздражения глазной поверхности и получения нестимулированной слезной жидкости проводится тракция нижнего века вниз для широкого доступа к нижнему конъюнктивальному своду,

3) с помощью лабораторного дозатора Finnpiquette Digital компании «Labsystems» (Финляндия) с одноразовым стерильным наконечником производится сбор слезной жидкости общим объемом 100–120 мкм,

4) полученный биоматериал помещается в маркированную микропробирку объемом 1,5 мл типа Эппендорфа, компании — «Citotest Labware Manufacturing Co Ltd» (Китай) с последующим замораживанием образца при температуре -80 °С в морозильной камере LG (Республика Корея).

2.4 Исследования лабораторных показателей биохимическими и иммунохимическими методами

2.4.1 Методы определения глюкозы и холестерина крови

Исследование глюкозы выполнялось в сыворотке крови с соблюдением всех стандартных преаналитических процедур с использованием оригинальных наборов реагентов компании «Beckman Coulter» (США).

Определение уровня глюкозы проводилось на автоматическом анализаторе AU 5800 компании «Beckman Coulter» (США) методом гексокиназного фосфорилирования. Каталожный номер набора реагентов — OSR6221. Референсные значения составляли 4,1–5,9 ммоль/л. Чувствительность наборов реагентов «Glucose» составляла 0,04 ммоль/л, а диапазон измерений — 0,6–45 ммоль/л. Коэффициент вариации для контрольного образца данного теста составлял 2,3%, для исследуемых сывороток — 4,15%.

Исследование холестерина проводилось в сыворотке крови после центрифугирования с использованием оригинальных наборов реагентов компании «Beckman Coulter» (США). Определение уровня холестерина исследовалось на автоматическом анализаторе AU 5800 компании «Beckman Coulter» (США) ферментативным методом. Каталожный номер набора реагентов — OSR6216. Референсные значения составляли — 2,9–5,2 ммоль/л. Чувствительность наборов реагентов «Cholesterol» составляла 0,07 ммоль/л, а диапазон измерений — 0,5–18 ммоль/л. Коэффициент вариации для контрольного образца данного теста составлял 0,91%, для исследуемых сывороток — 1,45%.

2.4.2 Методика исследования концентраций цитокинов

(ИЛ-6, ИЛ-8, γ -ИФН)

В группе пациентов с неишемической окклюзией центральной вены сетчатки исследовались цитокины интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8), гамма-интерферон (γ -ИФН) в слезной жидкости.

Исследование содержания ИЛ-6 в слезной жидкости выполнялось на автоматическом биохимическом анализаторе «Cobas e 411» компании Roche Diagnostics (Швейцария) методом электрохемилюминесценции. Перед исследованием образцы размораживали при комнатной температуре, проводился анализ на анализаторе с получением результатов исследования. Диапазон измерений составляет от 1,5 до 5000 пг/мл. Референсное значение составляет 0–7 пг/мл, чувствительность исследования – 1,5 пг/мл.

Исследование содержания ИЛ-8 в слезной жидкости проводилось на наборах реагентов «Интерлейкин-8-ИФА-БЕСТ» (каталожный номер А-8762) методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA). Референсное значение составляло 0–10 пг/мл. Чувствительность набора реагентов «Интерлейкин-8-ИФА-БЕСТ» составляла 2,0 пг/мл, диапазон измерений — 0–250 пг/мл. Коэффициент вариации для контрольного образца данного теста составлял 8%.

Исследование содержания γ -ИФН в слезной жидкости проводилось на наборах реагентов «гамма-Интерферон-ИФА-БЕСТ» (каталожный номер А-8752) методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA). Референсное значение составляет 0–20 пг/мл. Чувствительность набора реагентов «Интерлейкин-8-ИФА-БЕСТ» составляет 2,0 пг/мл, диапазон измерений — 0–1000 пг/мл. Коэффициент вариации для контрольного образца данного теста составлял 8%.

2.4.3 Методика исследования концентрации гомоцистеина

Исследование гомоцистеина в ЭДТА-плазме крови проводилось с использованием коммерческих наборов ферментативных реагентов, калибраторов и контролей для кинетического анализа (кинетический метод) — «HCYS», компании Roche Diagnostics (Швейцария) (каталожные номера наборов реагентов, контролей, калибраторов — 05385415 190, 05385504 190, 05142432 190 соответственно, (РУ № РЗН 2022/18798)). Чувствительность наборов реагентов «HCYS» составляла 3 мкмоль/л, диапазон измерений — 3–250 мкмоль/л. Коэффициент вариации для контрольного образца данного теста составлял 1,5%, для исследуемых сывороток — 2%. Исследования выполнялись на автоматическом биохимическом анализаторе «Cobas integra 400 plus» компании Roche Diagnostics (Швейцария). Перед исследованием образцы размораживали при комнатной температуре, проводился анализ на анализаторе с получением результатов исследования.

2.4.4 Методика исследования концентраций MCP-1 и VEGF-A

Количественное исследование MCP-1 и VEGF-A в слезной жидкости и ЭДТА-плазме крови проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) на наборах реагентов компании «АО Вектор-Бест-Европа» (Россия).

Определение концентрации MCP-1 исследовалось на наборах реагентов «MCP-1-ИФА-БЕСТ» (каталожный номер А-8782 (РУ № РЗН 2017/5969)). Чувствительность набора реагентов «MCP-1-ИФА-БЕСТ» составляла 15 пг/мл, диапазон измерений — 0–2000 пг/мл. Коэффициент вариации для контрольного образца данного теста составлял 8%.

Исследование концентрации VEGF-A проводилось на наборах реагентов «VEGF-ИФА-БЕСТ» (каталожный номер А-8784 (РУ № РЗН 2017/5974)). Чувствительность наборов реагентов «VEGF-ИФА-БЕСТ» составляла 10 мЕд/мл (пг/мл), диапазон измерений – 0–2000 мЕд/мл (пг/мл). Коэффициент вариации для контрольного образца составлял 8%.

Исследование концентраций MCP-1, VEGF-A, ИЛ-8, γ -ИФН проводилось после размораживания образцов при комнатной температуре с использованием ручного иммуноферментного анализа. Результаты исследования оптической плотности снимались с использованием горизонтального фотометра Реал Р компании «АО Вектор-Бест-Европа» (Россия), путем пересчета с линейной калибровочной кривой рассчитывались значения исследуемых цитокинов.

2.5 Статистические методы обработки результатов исследования

Математическая и статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием стандартных пакетов программ Microsoft Excel и IBM SPSS версия 26. При анализе полученных результатов производилось вычисление среднего арифметического значения (M), статистической погрешности среднего (m), минимального и максимального значения (\min и \max), медианы (Me). Для определения достоверности различий частот использовался критерий «хи-квадрат» (для таблиц 2 на 2 —

в точном варианте, для таблиц большего размера — с поправкой Йейтса), доверительные границы рассчитывались на основании биномиального распределения. Достоверность различия распределений определялась при помощи расчета непараметрического критерия Манна-Уитни. Для анализа силы связей использовался непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s). Количественные критерии оценки силы корреляционной связи были следующие: при $r_s=0$ связь отсутствует, при r_s от 0,01 до 0,29 связь слабая, при r_s от 0,3 до 0,69 связь средняя, при r_s от 0,7 до 0,99 связь сильная, при $r_s=1,0$ связь полная [22]. Для многофакторного прогнозирования использовался метод логистической регрессии.

Для оценки точности прогнозирования рассчитывался коэффициент детерминации (квадрат коэффициента корреляции фактических значений с прогнозом), чувствительность и специфичность, прогностическая сила положительного и отрицательного прогноза, а также площадь под ROC-кривой. Для оценки показателей клинической информативности использовали результаты анализа ROC-кривых с расчетом пороговых значений и показателей диагностической ценности (чувствительность, специфичность, доверительный интервал, оценка точности метода — AUC-площадь под кривой).

Различия считались достоверными (статистически значимыми) при $p \leq 0,05$.

Глава 3. ИССЛЕДОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК, СОДЕРЖАНИЯ БИОМАРКЕРОВ, ИХ ВЗАИМОСВЯЗИ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ИНФОРМАТИВНОСТИ

В соответствии с целью и задачами диссертационной работы, в рамках данного раздела выделено три основных направления исследования: оценка клинического течения окклюзий сосудов сетчатки и состояния макулярной зоны сетчатки вследствие окклюзии центральной вены сетчатки; исследование уровней цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, γ -ИФН), биомаркера дисфункции эндотелия (гомоцистеин), хемокина (MCP-1) и фактора роста (VEGF-A) в слезной жидкости и плазме крови у пациентов с окклюзией сосудов сетчатки и разработка показателей их клинической информативности; сравнительное исследование морфофункционального состояния макулярной зоны и уровня биомаркера дисфункции эндотелия (гомоцистеин), хемокина (MCP-1) и фактора роста (VEGF-A) в слезной жидкости и плазме крови.

3.1 Анализ анамнеза и клинических характеристик пациентов с неишемической ОЦВС и ОЦАС

Был проведен анализ анамнеза и клинических характеристик исследуемых групп пациентов. Исследуемые группы были сопоставимы по полу ($p=0,67$) и возрасту ($p=0,943$).

Возраст пациентов основной группы I составлял от 46 до 81 лет, в среднем $68,19 \pm 7,9$ лет, возраст пациентов основной группы II — от 49 лет до 84 лет, в среднем $67,5 \pm 8,7$, возраст пациентов группы контроля — от 44 до 84 лет, в среднем $64,63 \pm 9,6$ лет. В основной группе I 1 пациент имел возраст от 41 до 50 лет, 5 пациентов от 51 до 60 лет, 11 пациентов — от 61 до 70 лет, 14 пациентов от 71 до 80 лет, 1 пациент — 81 и более лет. В основной группе II 6 пациентов имели возраст от 51 до 60 лет, 10 пациентов до 61 до 70 лет, 12 пациентов от 71 до 80 лет, 3 пациента — 81 и более лет. В группе контроля 3 пациента имели возраст от 41 до 50 лет, 7 пациентов от 51 до 60 лет, 9

пациентов от 61 до 70 лет, 21 пациент от 71 до 80 лет, 1 пациент от 81 и более лет. Распределение пациентов по возрасту в соответствии с классификацией ВОЗ (2016 г.) представлено в таблице 5 (таблица 5, рисунок 1).

Таблица 5 — Распределение пациентов обследуемых групп по возрасту

Количество пациентов	Возраст пациентов, лет					
	до 40	41–50	51–60	61–70	71–80	81 и более
Основная группа I	0	1	5	11	14	1
Основная группа II	0	0	6	10	12	3
Группа контроля	0	3	7	9	21	1

Величина «хи-квадрата» при сравнении частот в таблице 5 с поправкой Йейтса равна 2,865, что соответствует достоверности различий с $p=0,943$, то есть распределения по возрастным категориям в сравниваемых группах достоверно не различаются.

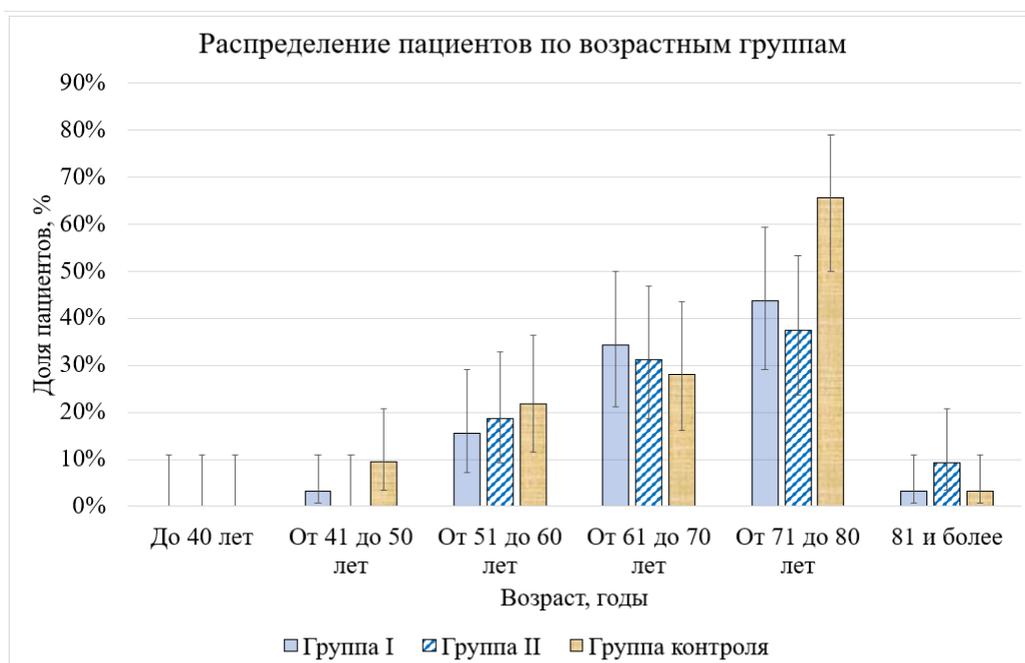


Рисунок 1. Распределение пациентов по возрастам

Среди обследованных пациентов основной возраст пациентов с ОЦВС и ОЦАС находится в диапазоне от 61 до 80 лет, в данном диссертационном исследовании — 73,4% (95%-ые доверительные границы к частоте — от 62,6% до 82,4%) пациентов. У пациентов более молодого возраста (диапазон 41–60 лет) эти состояния диагностируются в 34% выявленных случаев.

Правый и левый глаза были поражены с одинаковой частотой при ишемической ОЦВС и при ОЦАС ($p < 0,05$). Было выявлено, что при ОЦВС правый глаз поражался у 17 пациентов (53,125%), левый глаз — у 15 пациентов (46,875%). При ОЦАС правый глаз поражался у 16 пациентов (50%), левый — 16 пациентов (50%). Значительных различий при распределении по полу при ОЦВС и ОЦАС не выявлено — достоверных отличий между группами не выявлено ($p = 0,67$). Распределение по полу продемонстрировано в таблице 6 (таблица 6, рисунок 2).

Таблица 6 — Распределение по полу пациентов с ОЦВС и ОЦАС

Пол, нозология		Женщины		Мужчины	
		Абсолютное число	%	Абсолютное число	%
ОЦВС	Правый глаз	10	31,25%	7	21,88%
	Левый глаз	8	25%	7	21,88%
ОЦАС	Правый глаз	8	25%	8	25%
	Левый глаз	7	21,88%	9	28,13%
Всего		33	51,56%	31	48,44%

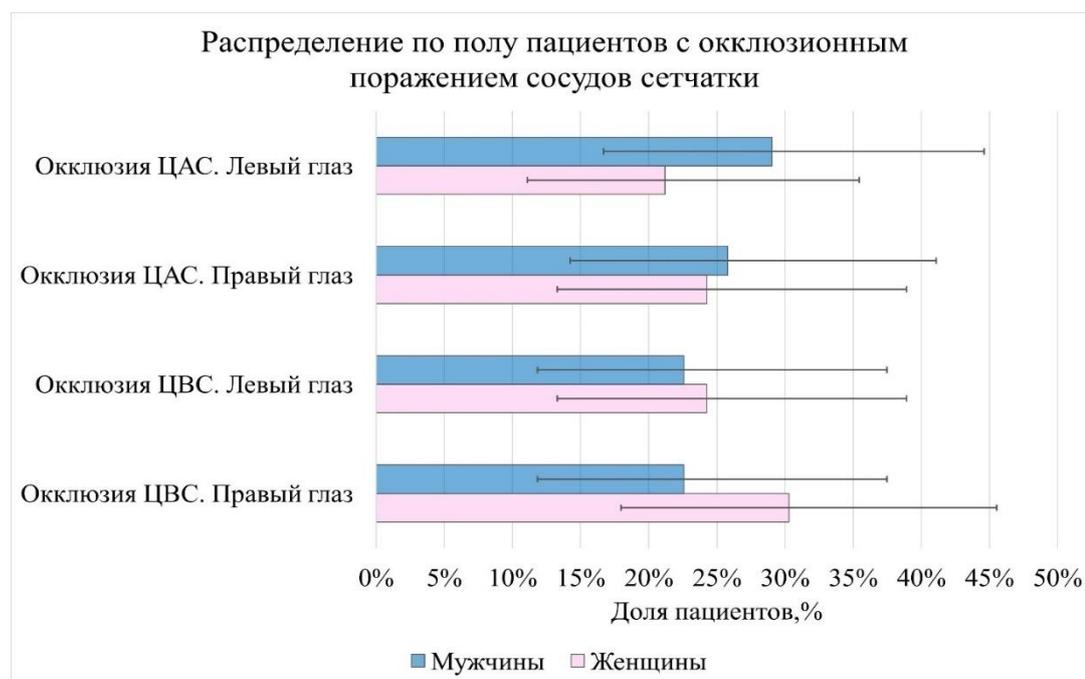


Рисунок 2. Распределение по полу пациентов с окклюзионным поражением сосудов сетчатки

Артериальная гипертензия сопутствовала течению основного заболевания у 27 пациентов (84,38%) в основной группе I, у 26 пациентов (81,25%) в основной группе II и у 18 пациентов (56,25%) в группе контроля. Различие частот основной группы I и группы контроля достоверно с $p=0,014$, основной группы II и группы контроля — с $p=0,019$. Относительный риск артериальной гипертензии в основной группе I по отношению к контрольной группе был равен 1,5 (95%-ые доверительные границы — от 1,067 до 2,107).

Нарушение липидного обмена в виде увеличения уровня холестерина выше $>4,9$ ммоль/л было определено у 26 пациентов (81,25%) основной группы I, 26 пациентов (81,25%) основной группы II и 13 пациентов (40,63%) группы контроля. Различие частот основной группы I и группы контроля, основной группы II и группы контроля достоверно ($p=0,001$). Относительный риск в основной группе I по отношению к контрольной группе, в основной группе II по отношению к контрольной группе равен 2 (95%-ые доверительные границы — от 1,274 до 3,139).

По результатам оценки углеводного обмена при помощи измерения содержания глюкозы натощак гипергликемия была выявлена у 14 пациентов (43,75%) основной группы I, у 13 (40,625%) пациентов основной группы II, у 2 пациентов (6,25%) в группе контроля. Различие частот основной группы I и группы контроля, основной группы II и группы контроля достоверно с $p=0,001$. Относительный риск в основной группе I по отношению к контрольной группе равен 7 (95%-ые доверительные границы — от 1,729 до 28,337).

Был оценен индекс массы тела пациентов, распределение показано в таблице 7. Ни в одной группе не был обнаружен выраженный дефицит массы тела (ИМТ 16 кг/м² и менее). Недостаточная масса тела (ИМТ $16,0$ кг/м² – $18,5$ кг/м²) была выявлена у 1 пациента (3,125%) основной группы I и 1 пациента (3,125%) группы контроля. Нормальная масса тела (ИМТ $18,5$ кг/м² – 25 кг/м²) был выявлен у 10 пациентов (31,25%) основной группы I, у 12

пациентов (37,5%) основной группы II, 17 пациентов группы контроля (53,125%). Избыточная масса тела, или предожирение (ИМТ 25 кг/м² – 30 кг/м²) было определено у 12 пациентов (37,5%) основной группы I, у 10 пациентов (31,25%) основной группы II и 12 пациентов (37,5%) группы контроля. Ожирение 1 степени (ИМТ 30 кг/м² – 35 кг/м²) было выявлено у 7 пациентов (21,875%) основной группы I, 9 (28,125%) пациентов основной группы II и 2 (6,25%) пациентов группы контроля. Ожирение 2 степени (ИМТ 35 кг/м² – 40 кг/м²) было определено у 2 пациентов (6,25%) основной группы I, у 1 пациента (3,125%) основной группы II. Ожирение 3 степени (ИМТ 40 кг/м² и более) у пациентов исследуемой группы не встретилось.

Более чем у половины пациентов с сосудистыми нарушениями сетчатки, а именно у 64,06%, было выявлено повышение ИМТ выше нормальных значений и наблюдалось предожирение, ожирение 1 или 2 степени. Повышенный ИМТ был выявлен у 43,75% пациентов группы контроля ($p > 0,05$) (рисунок 3). Величина «хи-квадрата» при сравнении частот в таблице 10 с поправкой Йейтса равна 5,508, что соответствует достоверности различий $p = 0,702$, то есть распределения по ИМТ в сравниваемых группах достоверно не различаются.

Таблица 7 — ИМТ у пациентов с сосудистыми нарушениями сетчатки и группы контроля

ИМТ, кг/м ²	Основная группа I	Основная группа II	Группа контроля
16 и менее (выраженный дефицит массы тела)	0	0	0
16,0–18,5 (недостаточная (дефицит) масса тела)	1	0	1
18,5–25 (нормальная масса тела)	10	12	17
25–30 (избыточная масса тела – предожирение)	12	10	12
30–35 (ожирение 1 степени)	7	9	2
35–40 (ожирение 2 степени)	2	1	0
40 и более (ожирение 3 степени)	0	0	0

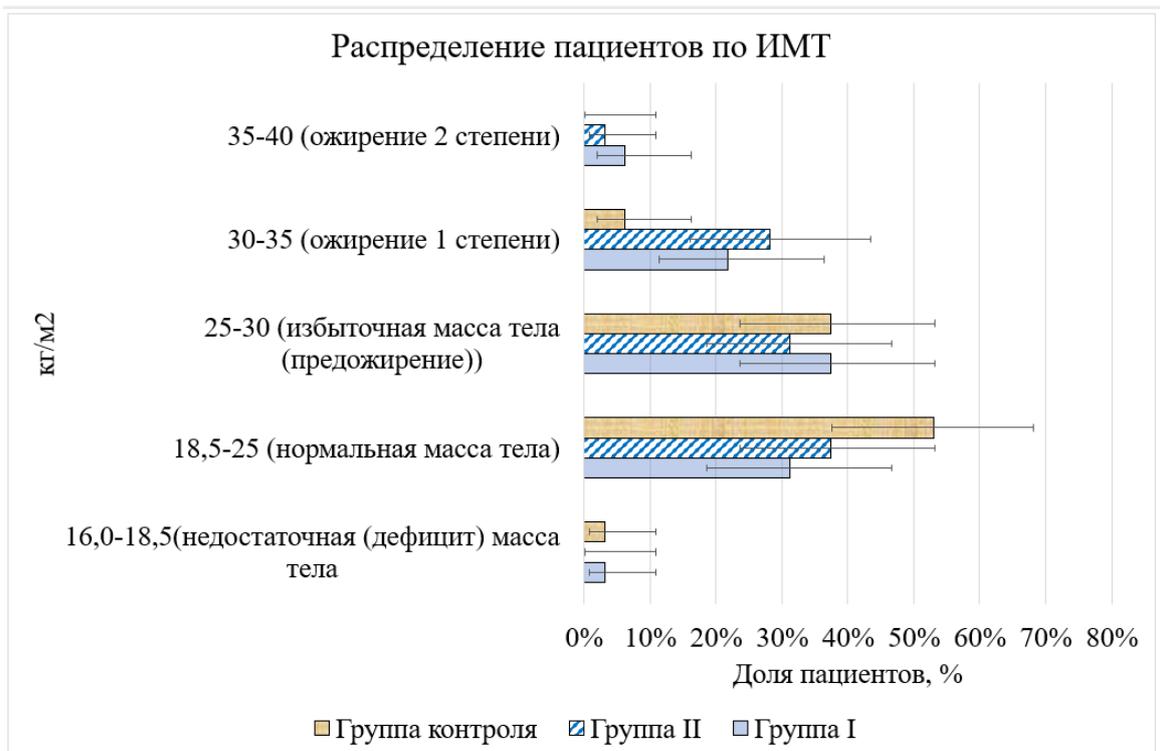


Рисунок 3. Распределение пациентов по ИМТ

Проведен анализ стажа курения, который может иметь значение как фактор риска для сосудистых поражений сетчатки. Установлено, что в 45,3% случаев (ДИ: 34,3%–56,7%) (29 пациентов) из групп пациентов с сосудистыми нарушениями стаж курения составлял более 1 года. В группе контроля стаж курения более 1 года был определен у 28,1% (ДИ: 16,1%–43,4%) (9 пациентов) ($p=0,079$, различия близки к достоверным).

Таким образом, у исследуемых групп пациентов были выявлены следующие факторы риска: артериальная гипертензия (повышение систолического и диастолического значения выше референсных значений), нарушение липидного обмена (повышение уровня холестерина крови выше референсных значений), нарушение углеводного обмена (повышение уровня глюкозы натощак выше референсных значений), стаж курения более 1 года.

Для оценки функционального состояния сетчатки при окклюзии сосудов сетчатки у пациентов основных групп I и II проводилась визометрия с исследованием величины максимально корригированной остроты зрения

(МКОЗ) (для удобства подсчета светоощущение с правильной светопроекцией 1/∞ pr. 1. certa принимали за 0,0001).

Установлено, что среднее значение МКОЗ у пациентов с ОЦВС составило $0,37 \pm 0,22$ (разброс от 0,07 до 0,8, медиана 0,3). При исследовании МКОЗ пораженного глаза основной группы I было выявлено, что у 4 пациентов (12,5%) МКОЗ составляет 0,05–0,09, у 15 пациентов (46,88%) — 0,1–0,3, у 12 пациентов (37,5%) — 0,4–0,7, у 1 пациента (3,13%) — 0,8–1,0. Среднее значение МКОЗ у пациентов с ОЦАС составило $0,00445 \pm 0,008$ (разброс от 1/∞ pr. 1. certa до 0,03, медиана 0,0001). У 24 пациентов (75%) МКОЗ составила светоощущение с правильной светопроекцией 1/∞ pr. 1. certa, у 7 пациентов (21,88%) составила 0,01–0,02, у 1 пациента (3,13%) — 0,03–0,04. МКОЗ выше 0,04 у пациентов основной группы II выявлено не было. Отличия МКОЗ в группах МКОЗ 1/∞ pr. 1. с., 0,1–0,3, 0,4–0,7 были достоверны ($p < 0,0001$), в группе МКОЗ 0,01–0,02 достоверны с $p = 0,005$. Отличия МКОЗ в группах МКОЗ 0,03–0,04, 0,05–0,09, 0,8–1,0 достоверны не были (соответственно $p = 0,5$, $p = 0,057$, $p = 0,5$).

Показатели МКОЗ глаз пациентов с ОЦВС и ОЦАС представлены в таблице 8 и на рисунке 4, 5.

Таблица 8 — Показатели МКОЗ у обследуемых групп пациентов

МКОЗ	Основная группа I		Основная группа II		p
	Абс. число N	%	Абс. число N	%	
1/∞ pr. 1. с.	0	0%	24	75%	<0,0001
0,01–0,02	0	0%	7	21,88%	0,005
0,03–0,04	0	0%	1	3,13%	0,5
0,05–0,09	4	12,5%	0	0%	0,057
0,1–0,3	15	46,88%	0	0%	<0,0001
0,4–0,7	12	37,5%	0	0%	<0,0001
0,8–1,0	1	3,13%	0	0%	0,5

Были выявлены достоверные отличия между показателями МКОЗ пациентов основных групп I и II ($p < 0,0001$).

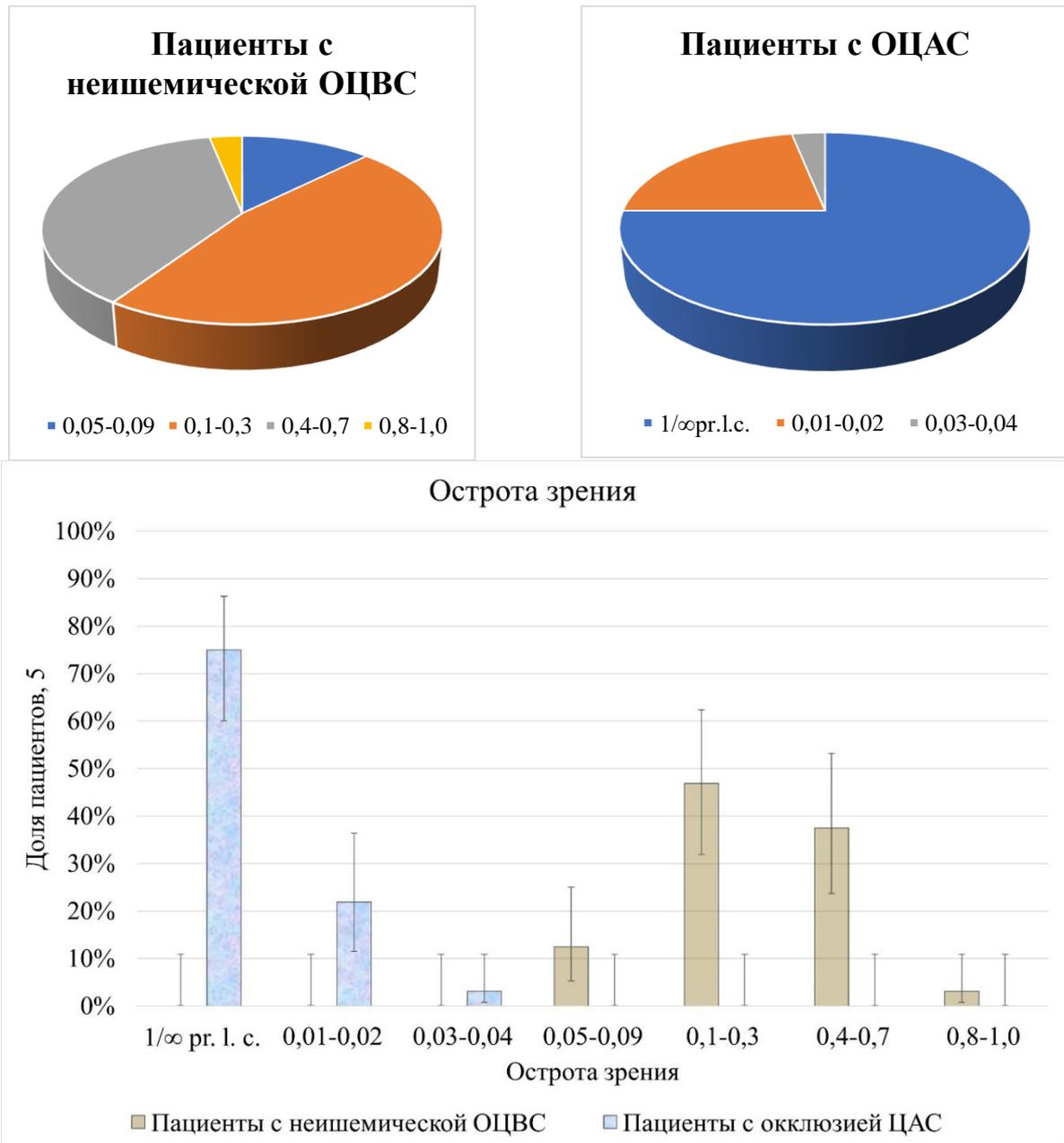


Рисунок 4, 5. Показатели остроты зрения пораженных глаз у пациентов с неишемической ОЦВС и ОЦАС

Величины внутриглазного давления у пациентов основных групп I и II и группы контроля показаны в таблице 9 (рисунок 6). Показатели внутриглазного давления пациентов приведены без учета данных пахиметрии. Внутриглазное давление 13–15 мм рт. ст. было выявлено у 10 глаз основной группы I, у 13 глаз основной группы II и 11 глаз группы

контроля. Внутриглазное давление 16–18 мм рт. ст. было выявлено у 16 глаз основной группы I, у 15 глаз основной группы II и 13 глаз группы контроля. Внутриглазное давление 19–21 мм рт. ст. было выявлено у 5 глаз основной группы I, у 4 глаз основной группы II, у 7 глаз группы контроля. Внутриглазное давление 22–24 мм рт. ст. было выявлено у 1 глаза основной группы I и 1 пациента группы контроля. При корректировке данных с учетом данных пахиметрии у обоих пациентов с выявленным внутриглазным давлением в диапазоне 22–24 мм рт. ст. получены данные о нормотензии.

Таблица 9 — Показатели внутриглазного давления

Внутриглазное давление, мм рт. ст.	Основная группа I	Основная группа II	Группа контроля
13–15	10	13	11
16–18	16	15	13
19–21	5	4	7
22–24	1	0	1
Более 25	0	0	0

Величина «хи-квадрата» при сравнении частот в таблице 9 с поправкой Йейтса равна 0,541, что соответствует достоверности различий с $p=0,991$, т. е. распределения по внутриглазному давлению в сравниваемых группах достоверно не различаются.

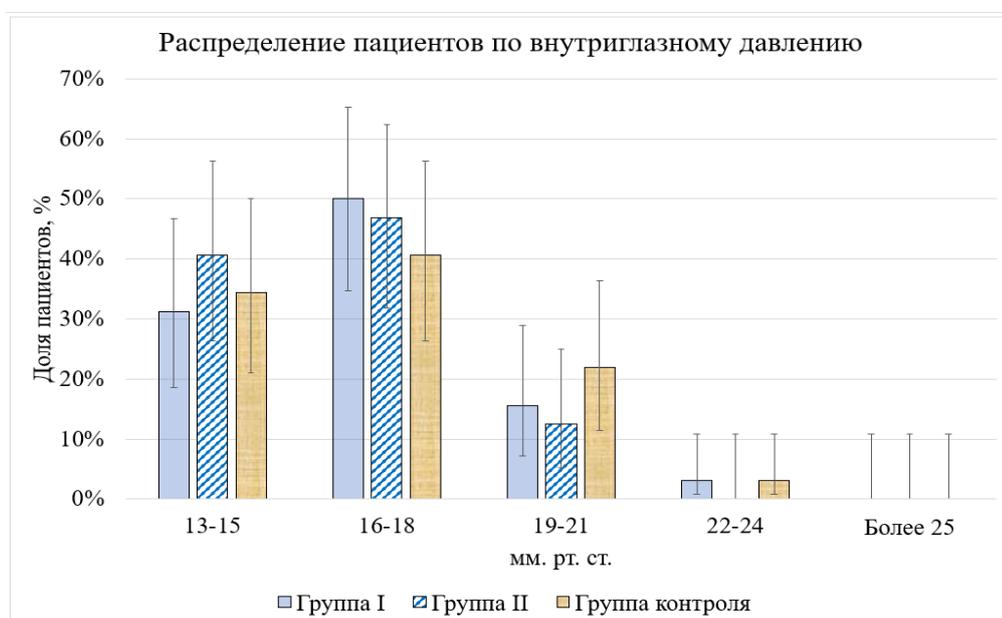


Рисунок 6. Распределение пациентов по внутриглазному давлению

Исследовали критическую частоту слияния мельканий (КЧСМ). Показатель КЧСМ в основной группе I составил $33,4 \pm 2,8$ Гц, в основной группе II — $24 \pm 2,2$, в группе контроля — $39,4 \pm 1,5$. В Таблице 10 представлены показатели КЧСМ у пациентов обследуемых групп.

Таблица 10 — Показатели КЧСМ у обследуемых групп пациентов

Показатель КЧСМ	Основная группа I	Основная группа II	Группа контроля
КЧСМ (Гц) ($M \pm m$)	$33,4 \pm 2,8$	$24 \pm 2,2$	$39,4 \pm 1,5$

Достоверность различия средней величины КЧСМ при попарном сравнении: сравнение основных групп I и II — $p=0,013$; сравнение основной группы I и группы контроля — $p=0,068$; сравнение основной группы II и группы контроля — $p<0,001$. Таким образом, выявлены достоверные отличия средней величины КЧСМ между показателями основных групп I и II, между показателями основной группы II и группы контроля.

Для оценки морфологического состояния сетчатки у пациентов основной группы I проводили исследование ОКТ с измерением толщины сетчатки в fovea centralis. Среднее значение толщины сетчатки в fovea centralis в срок до 7 дней от начала заболевания составило $528,75 \pm 42$ мкм (разброс от 467 мкм до 629 мкм, медиана 520,5) (таблица 11).

Таблица 11 — Значения показателей МКОЗ, толщины сетчатки в fovea centralis у обследуемых групп пациентов

Группа	МКОЗ			Толщина сетчатки в fovea centralis, мкм		
	Среднее значение $M \pm m$	Разброс	Медиана Me	Среднее значение $M \pm m$	Разброс	Медиана Me
Основная группа I	$0,37 \pm 0,22$	0,07–0,8	0,3	$528,75 \pm 42$	467–629	520,5
Основная группа II	$0,00445 \pm 0,008$	0,0001–0,03	0,0001	-	-	-

3.2 Оценка уровней цитокинов, биомаркеров дисфункции эндотелия, хемокина и фактора роста эндотелия и разработка показателей клинической информативности

3.2.1 Определение уровней цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, γ -ИФН) в слезной жидкости

Было исследовано содержание цитокинов в слезной жидкости у пациентов с основной группы I (неишемический тип ОЦВС) – определены уровни ИЛ-6 (n=12), ИЛ-8 (n=30), γ -ИФН (n=30).

Среднее содержание ИЛ-6 составило 1,48 пг/мл (референсное значение — 0–7 пг/мл, чувствительность набора для исследования — 1,5 пг/мл).

Средний уровень ИЛ-8 составил 0,018 пг/мл (референсное значение — 0–10 пг/мл, чувствительность набора для исследования — 2,0 пг/мл).

Средняя концентрация γ -ИФН составила 0,01 пг/мл (референсное значение — 0–20 пг/мл, чувствительность набора для исследования — 2,0 пг/мл).

Результаты исследования представлены в таблице 12.

Таблица 12 — Показатели концентрации цитокинов в слезной жидкости

Показатель	Количество образцов	Результаты исследования (среднее значение), пг/мл	Чувствительность теста, пг/мл
ИЛ-6	12	1,48	1,5
ИЛ-8	30	0,018	2
γ -ИФН	30	0,01	2

Таким образом, было выявлено наличие перечисленных цитокинов в слезной жидкости пациентов с неишемическим типом окклюзии центральной вены сетчатки, однако концентрации цитокинов были ниже чувствительности тестов с использованием наборов реагентов для данного исследования. Для уточнения содержания и правильного определения концентрации ИЛ-6, ИЛ-8 и γ -ИФН необходимо использовать более

чувствительный метод, а использование данных наборов реагентов не позволяет оценить уровень исследуемых цитокинов.

3.2.2 Определение уровней биомаркера дисфункции эндотелия (гомоцистеин), хемокина (MCP-1) и фактора роста эндотелия (VEGF-A) в слезной жидкости и в плазме крови у пациентов с окклюзией сосудов сетчатки

Было исследовано содержание гомоцистеина в плазме крови. Средняя концентрация гомоцистеина в основной группе I составила $12,24 \pm 0,21$ мкмоль/л (разброс от 10,96 мкмоль/л до 13,8 мкмоль/л, медиана 12,04 мкмоль/л). Средний уровень гомоцистеина в основной группе II составил $10,97 \pm 0,37$ мкмоль/л (разброс от 8,88 мкмоль/л до 13,59 мкмоль/л, медиана 11,41 мкмоль/л). Среднее содержание гомоцистеина в группе контроля составило $6,99 \pm 0,13$ мкмоль/л (разброс от 6,15 мкмоль/л до 8,1 мкмоль/л, медиана 6,97 мкмоль/л) (рисунок 7, таблица 16).

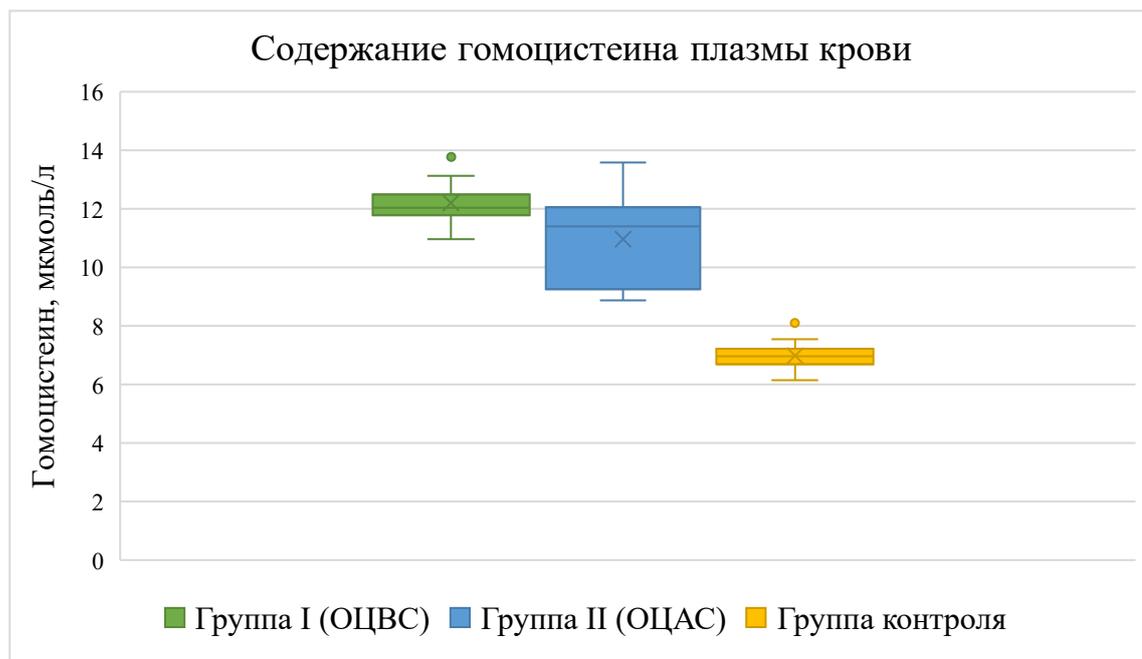


Рисунок 7. Содержание гомоцистеина плазмы крови

Были обнаружены достоверные отличия между показателями концентрации гомоцистеина основных групп I и II ($p=0,0142$). Сравнение основной группы I и группы контроля, а также сравнение основной группы II

и группы контроля показало высокую достоверность различий между группами. В обоих случаях критерий достоверности составил $p < 0,0001$ (таблица 13).

Таблица 13 — Количественное содержание гомоцистеина плазмы крови у обследуемых пациентов

Группа пациентов	Гомоцистеин плазмы крови, мкмоль/л		
	Среднее значение $M \pm m$	Разброс	Медиана Me
Основная группа I	12,24±0,21	10,96–13,8	12,04
Основная группа II	10,97±0,37	8,88–13,59	11,41
Группа контроля	6,99±0,13	6,15–8,1	6,97
<i>Статистический анализ показателей</i>			
Показатель	p		Примечание
Количественное содержание гомоцистеина в плазме крови	$p_{I-II} = 0,01428$		Различия достоверны
	$p_{I-K} < 0,0001$		
	$p_{II-K} < 0,0001$		

Было проведено исследование концентрации биомаркера МСР-1 в слезной жидкости и в плазме крови.

Среднее содержание МСР-1 в слезной жидкости в основной группе I составило $118,28 \pm 6,10$ пг/мл (от 54,96 пг/мл до 185,24 пг/мл, медиана 119,435 пг/мл). Средний уровень МСР-1 слезной жидкости в основной группе II составил $22,43 \pm 4,73$ пг/мл (от 0,13 пг/мл до 110,99 пг/мл, медиана 17,6 пг/мл). Средняя концентрация МСР-1 слезной жидкости в группе контроля составило $18,08 \pm 5,66$ пг/мл (от 0,67 пг/мл до 86,62 пг/мл, медиана 0,245 пг/мл) (рисунок 8, таблица 14).

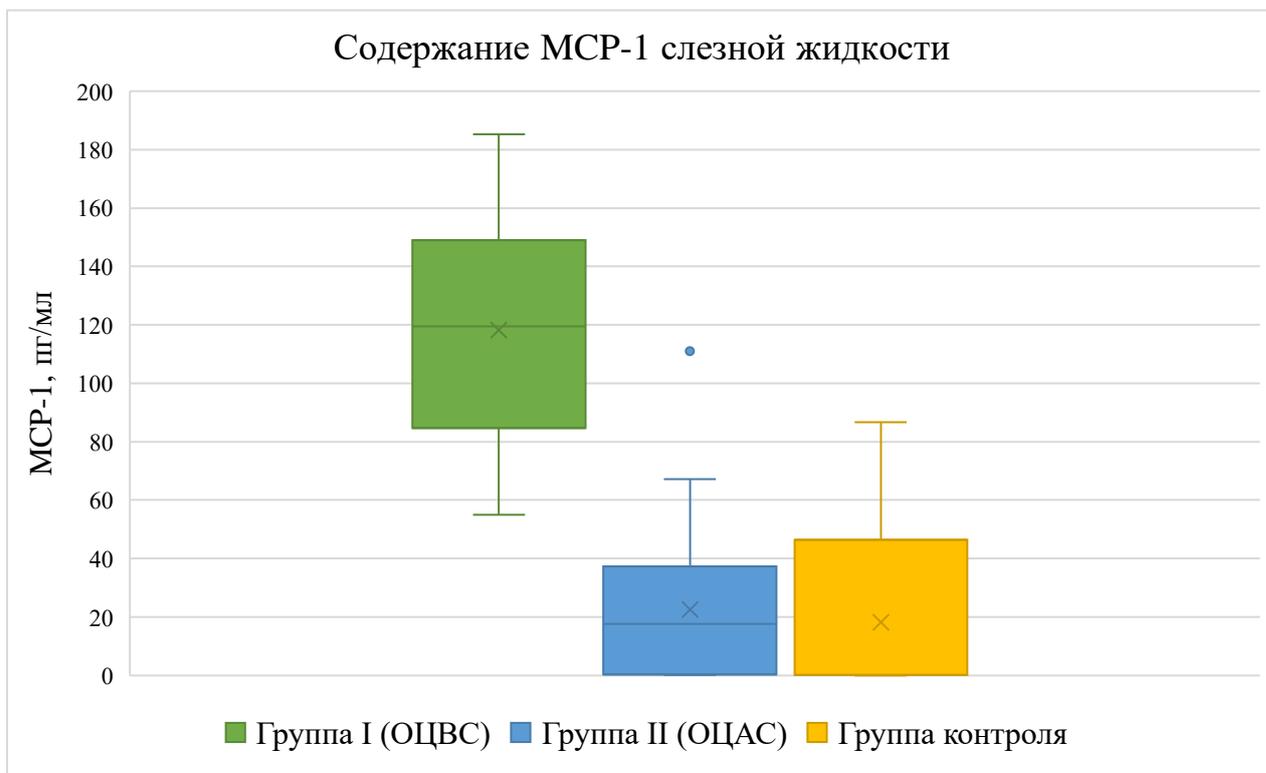


Рисунок 8. Содержание МСР-1 слезной жидкости в обследуемых группах

Таблица 14 — Количественное содержание МСР-1 в слезной жидкости у обследуемых пациентов

Группа	Содержание МСР-1 в слезной жидкости, пг/мл		
	Среднее значение (M±m)	Разброс	Медиана (Me)
Основная группа I	118,28±6,10	54,96–185,24	119,435
Основная группа II	22,43±4,73	0,13–110,99	17,6
Группа контроля	18,08±5,66	0,67–86,62	0,245
<i>Статистический анализ показателей</i>			
Показатель	р	Примечание	
Количественное содержание МСР-1 в слезной жидкости	$P_{I-II} < 0,00001$	Различия достоверны	
	$P_{I-K} < 0,00001$	Различия достоверны	
	$P_{II-K} = 0,14$	Различия не достоверны	

Были обнаружены достоверные отличия между группой контроля и основной группой I ($p < 0,00001$), между основными группами I и II

($p < 0,00001$). Не было выявлено достоверных различий между группой контроля и основной группой II ($p = 0,14$) (таблица 14).

При исследовании уровней МСР-1 в плазме крови выявлены следующие результаты: среднее содержание МСР-1 в плазме крови в основной группе I составило $33,95 \pm 3,28$ пг/мл (разброс от 25,39 пг/мл до 41,15 пг/мл, медиана 33,4 пг/мл). Среднее содержание МСР-1 в плазме крови в основной группе II составило $31,80 \pm 3,16$ пг/мл (разброс от 25,52 пг/мл до 38,21 пг/мл, медиана 31,4 пг/мл). Среднее содержание МСР-1 в плазме крови в группе контроля составило $34,13 \pm 2,38$ пг/мл (разброс от 30,73 пг/мл до 38,01 пг/мл, медиана 34,31 пг/мл). Полученные результаты представлены на рисунке 9 и в таблице 15.

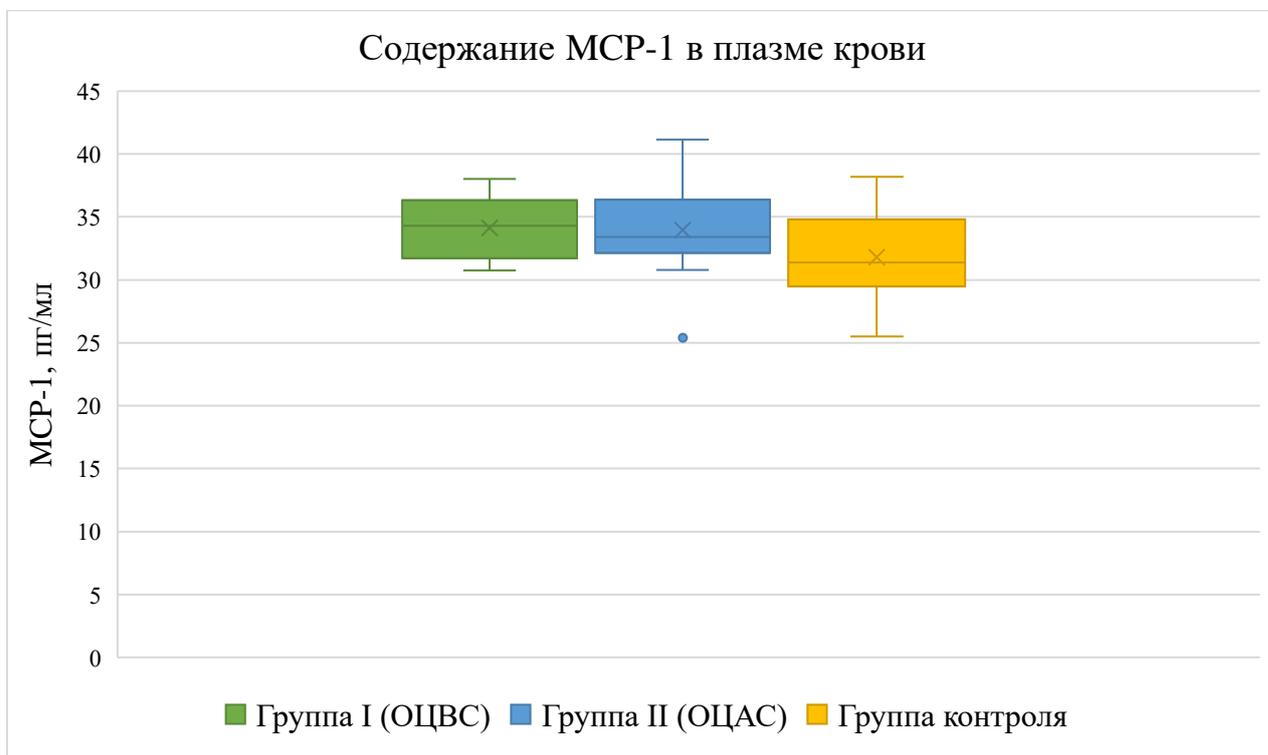


Рисунок 9. Содержание МСР-1 плазмы крови в обследуемых группах

Не выявлено достоверных различий между группой контроля и основной группой I ($p = 0,77$), между основными группами I и II ($p = 0,98$), между основной группой II и группой контроля ($p = 0,88$) (таблица 15).

Таблица 15 — Количественное содержание МСР-1 в плазме крови у обследуемых пациентов

Группа пациентов	МСР-1 плазмы крови, пг/мл		
	Среднее значение (M±m)	Разброс	Медиана (Me)
Основная группа I	33,95±3,28	25,39–41,15	33,4
Основная группа II	31,80±3,16	25,52–38,21	31,4
Группа контроля	34,13±2,38	30,73–38,01	34,31
<i>Статистический анализ показателей</i>			
Показатель	р	Примечание	
Количественное содержание МСР-1 в плазме крови	$P_{I-II}=0,98$	Различия не достоверны	
	$P_{I-K}=0,77$		
	$P_{II-K}=0,88$		

Для изучения возможной взаимосвязи уровней МСР-1 слезной жидкости и плазмы крови проведен корреляционный анализ показателей в обследуемых основных группах I и II — было выявлено отсутствие достаточного уровня корреляции между этими показателями. В основной группе I коэффициент Спирмена r_s составил 0,0003, а в основной группе II r_s составил -0,06. В обеих группах корреляция между показателями не позволяет установить устойчивые взаимосвязи. Таким образом, значения концентрации МСР-1 в слезной жидкости не связаны с показателем этого биомаркера в плазме крови у обследуемых групп пациентов.

Исследован уровень содержания фактора роста эндотелия VEGF-A в слезной жидкости и в плазме крови.

Средний уровень VEGF-A в слезной жидкости в основной группе I составил 151,45±13,14 пг/мл (разброс от 31,0 пг/мл до 259,31 пг/мл, медиана 185,47 пг/мл). Средняя концентрация VEGF-A в слезной жидкости в основной группе II составило 52,70±8,96 пг/мл (разброс от 2,39 пг/мл до 221,45 пг/мл, медиана 29,04 пг/мл). Средний уровень VEGF-A в слезной жидкости в группе контроля составило 25,05±2,74 пг/мл (разброс от 10,01 пг/мл до 71 пг/мл, медиана 18,25 пг/мл) (рисунок 10, таблица 12).

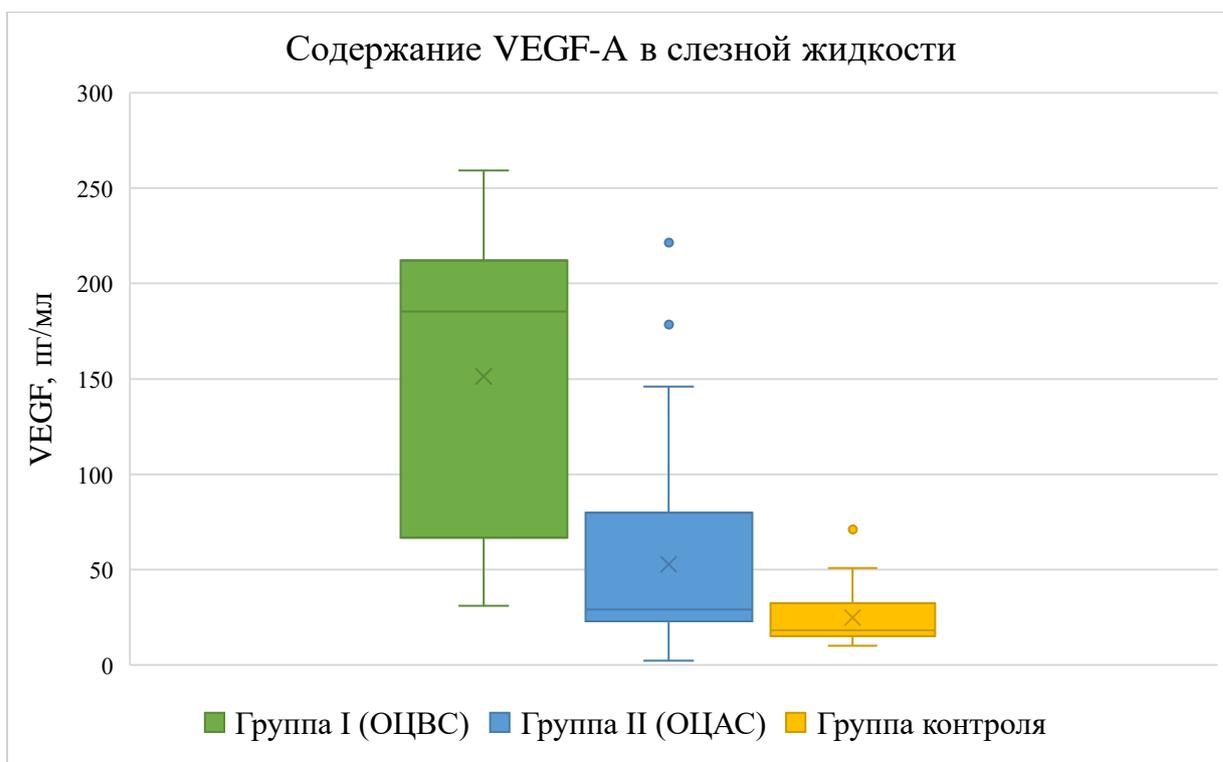


Рисунок 10. Содержание VEGF в слезной жидкости в обследуемых группах

Были выявлены достоверные различия между группой контроля и основной группой I ($p < 0,00001$), между основными группами I и II ($p < 0,00001$), а также между группой контроля и основной группой II ($p = 0,0455$). Данные о количественном содержании и статистическом анализе показателей представлены в таблице 16.

Таблица 16 — Количественное содержание VEGF в слезной жидкости у обследуемых пациентов

Группа пациентов	VEGF-A слезной жидкости, пг/мл		
	Среднее значение $M \pm m$	Разброс	Медиана Me
Основная группа I	151,45±13,14	31,0–259,31	185,47
Основная группа II	52,70±8,96	2,39–221,45	29,04
Группа контроля	25,05±2,74	10,01–71	18,25
<i>Статистический анализ показателей</i>			
Показатель	p		Примечание
Количественное содержание VEGF-A в слезной жидкости	$p_{I-K} < 0,00001$		Различия достоверны
	$p_{I-II} < 0,00001$		
	$p_{II-K} = 0,0455$		

Среднее содержание VEGF-A в плазме крови в основной группе I составило $62,14 \pm 16,18$ пг/мл (разброс от 24,82 пг/мл до 97,19 пг/мл, медиана 80,825 пг/мл). Среднее содержание VEGF-A в плазме крови в основной группе II составило $80,53 \pm 25,35$ пг/мл (разброс от 33,62 пг/мл до 137,67 пг/мл, медиана 80,51 пг/мл). Среднее содержание VEGF-A в плазме крови в группе контроля составило $79,37 \pm 24,72$ пг/мл (разброс от 48,61 пг/мл до 142,22 пг/мл, медиана 72,81 пг/мл) (рисунок 11, таблица 13).

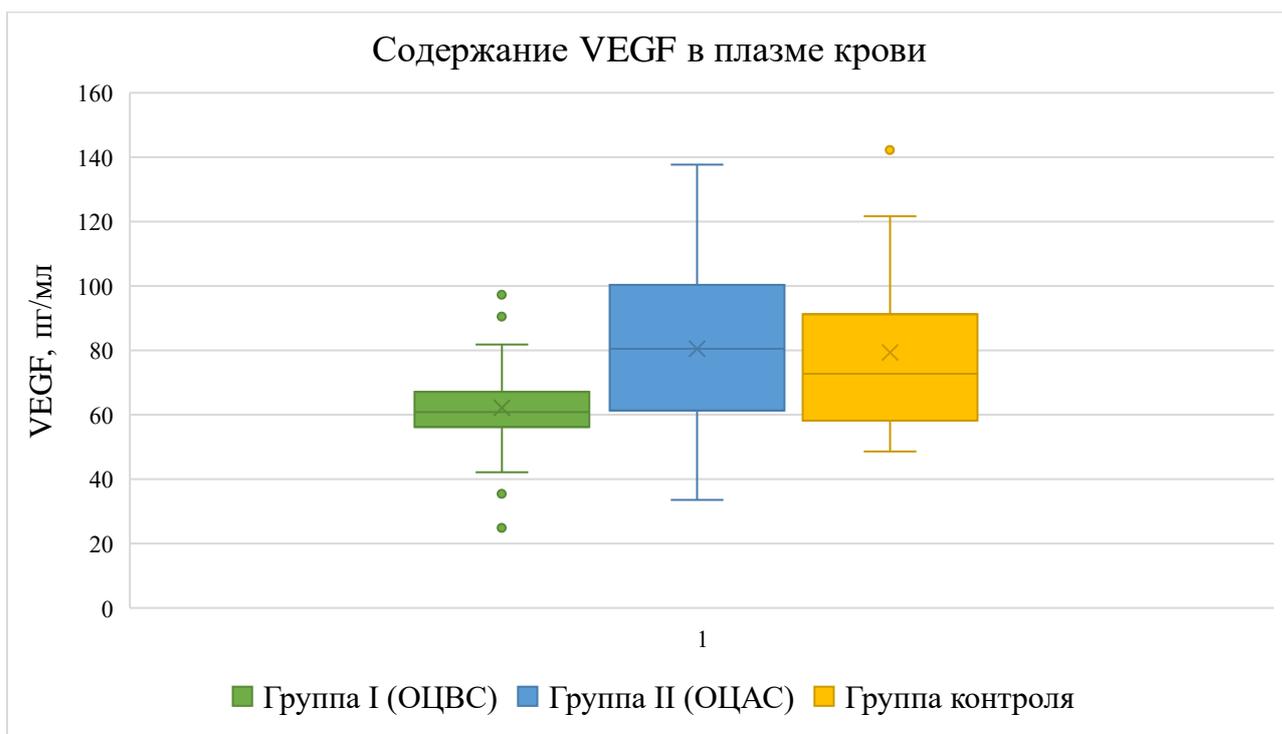


Рисунок 11. Содержание VEGF-A плазмы крови в исследуемых группах

Достоверных отличий между всеми обследуемыми группами выявлено не было (таблица 17).

Для изучения потенциальной связи VEGF-A слезной жидкости и плазмы крови проведен корреляционный анализ показателей в основных группах I и II, который показал, что достаточной корреляции между этими показателями выявлено не было. В основной группе I коэффициент Спирмена r_s составил $-0,101$ и не достигал уровня статистической значимости. В основной группе II r_s составил $-0,331$, что является средней обратной корреляцией. Таким образом, уровень VEGF-A слезной жидкости не связан с

показателем VEGF-A в плазме крови больных с неишемической ОЦВС и умеренно связан у пациентов с ОЦАС.

Таблица 17 — Количественное содержание VEGF-A в плазме крови у обследуемых пациентов

Группа пациентов	VEGF-A в плазме крови, пг/мл		
	Среднее значение (M±m)	Разброс	Медиана (Me)
Основная группа I	62,14±16,18	24,82–97,19	80,825
Основная группа II	80,53±25,35	33,62–137,67	80,51
Группа контроля	79,37±24,72	48,61–142,22	72,81
<i>Статистический анализ показателей</i>			
Показатель	p		Примечание
Количественное содержание VEGF-A в плазме крови	P _{I-II} =0,05486		Различия не достоверны
	P _{I-K} =0,34		
	P _{II-K} =0,412		

Для изучения возможной связи и взаимодействия исследуемых биомаркеров в патофизиологии развития окклюзии центральной вены и артерии сетчатки проведен корреляционный анализ показателей биомаркеров в обследуемых основных группах I и II. Данные статистического анализа представлены в таблице 18.

Таблица 18 — Исследование корреляционных связей показателей биомаркеров в слезной жидкости и в плазме крови у пациентов с ишемической ОЦВС и ОЦАС

Показатель	Группа	r_s	Примечание
Уровень VEGF-A в слезной жидкости и VEGF-A в плазме крови	I	$r_s = -0,101$	Слабая обратная корреляция
	II	$r_s = -0,331$	Средняя обратная корреляция, $p < 0,05$
Уровень VEGF-A в слезной жидкости и MCP-1 в слезной жидкости	I	$r_s = -0,265$	Слабая обратная корреляция
	II	$r_s = 0,322$	Средняя прямая корреляция, $p < 0,05$
Уровень VEGF-A в слезной жидкости и MCP-1 в плазме крови	I	$r_s = -0,128$	Слабая обратная корреляция
	II	$r_s = -0,005$	Слабая обратная корреляция
Уровень VEGF-A в слезной жидкости и гомоцистеина в плазме крови	I	$r_s = 0,911$	Сильная прямая корреляция, $p < 0,05$
	II	$r_s = 0,118$	Слабая корреляция
Уровень VEGF-A в плазме крови и MCP-1 в слезной жидкости	I	$r_s = 0,148$	Слабая корреляция
	II	$r_s = 0,023$	Слабая корреляция
Уровень VEGF-A в плазме крови и MCP-1 в плазме крови	I	$r_s = 0,064$	Слабая корреляция
	II	$r_s = 0,512$	Средняя прямая корреляция, $p < 0,05$
Уровень VEGF-A в плазме крови и гомоцистеина в плазме крови	I	$r_s = 0,145$	Слабая корреляция
	II	$r_s = 0,027$	Слабая корреляция
Уровень MCP-1 в слезной жидкости и MCP-1 в плазме крови	I	$r_s = 0,0003$	Слабая корреляция
	II	$r_s = -0,06$	Слабая обратная корреляция
Уровень MCP-1 в слезной жидкости и гомоцистеина в плазме крови	I	$r_s = 0,082$	Слабая корреляция
	II	$r_s = 0,093$	Слабая корреляция
Уровень MCP-1 в плазме крови и гомоцистеина в плазме крови	I	$r_s = 0,134$	Слабая корреляция
	II	$r_s = -0,284$	Слабая обратная корреляция

Выявлена сильная корреляционная связь значений VEGF-A слезной жидкости и уровня гомоцистеина в плазме крови в основной группе I ($r_s=0,911$, $p<0,05$).

Выявлена средняя корреляционная связь у пациентов основной группы II при исследовании VEGF-A слезной жидкости и плазмы крови ($r_s=-0,331$, $p<0,05$), при исследовании VEGF-A слезной жидкости и MCP-1 слезной жидкости ($r_s=0,322$, $p<0,05$), а также при исследовании VEGF-A плазмы крови и MCP-1 плазмы крови ($r_s=0,512$, $p<0,05$). Совместное исследование перечисленных взаимосвязей биомаркеров потенциально возможно использовать при диагностике ОЦАС совместно с другими лабораторными или инструментальными методами.

Расчет коэффициента ранговой корреляции между другими биомаркерами показал слабую корреляционную связь, не достигавшую статистической значимости, а именно между следующими показателями содержания в основной группе I: VEGF-A слезной жидкости и VEGF-A плазмы крови ($r_s = -0,101$), VEGF-A слезной жидкости и MCP-1 слезной жидкости ($r_s=-0,265$), VEGF-A слезной жидкости и MCP-1 плазмы крови ($r_s = -0,128$), VEGF-A плазмы крови и MCP-1 слезной жидкости ($r_s=0,148$), VEGF-A плазмы крови и MCP-1 плазмы крови ($r_s=0,064$), VEGF-A плазмы крови и гомоцистеин плазмы крови ($r_s=0,145$), MCP-1 слезной жидкости и MCP-1 плазмы крови ($r_s=0,0003$), MCP-1 слезной жидкости и гомоцистеин плазмы крови ($r_s=0,082$), MCP-1 плазмы крови и гомоцистеин плазмы крови ($r_s=0,134$); в основной группе II: VEGF-A слезной жидкости и MCP-1 плазмы крови ($r_s=-0,005$), VEGF-A слезной жидкости и гомоцистеин плазмы крови ($r_s=0,118$), VEGF-A плазмы крови и MCP-1 слезной жидкости ($r_s=0,023$), VEGF-A плазмы крови и гомоцистеин плазмы крови ($r_s=0,027$), MCP-1 слезной жидкости и MCP-1 плазмы крови ($r_s = -0,06$), MCP-1 слезной жидкости и гомоцистеин плазмы крови ($r_s=0,093$), MCP-1 плазмы крови и гомоцистеин плазмы крови ($r_s=-0,284$).

3.2.3 Оценка клинической информативности исследуемых биомаркеров

С учетом полученных результатов достоверно различных уровней МСР-1 в слезной жидкости, VEGF-A в слезной жидкости в обследуемых группах пациентов был изучен вопрос возможности и значимости использования данных показателей как дополнительного диагностического критерия у пациентов с ОЦВС и ОЦАС, а также изучение клинической информативности их показателей.

Для оценки клинической информативности был проведен ROC-анализ с расчетом пороговых значений количественного соотношения уровня МСР-1 в слезной жидкости у пациентов основной группы I в сравнении с контрольной группой, соотношение концентрации МСР-1 в слезной жидкости в основной группе II при сравнении с контрольной группой, а также соотношение уровня МСР-1 в слезной жидкости между основными группами I и II.

При помощи ROC-анализа показателей концентрации МСР-1 в слезной жидкости у пациентов основной группы I и пациентов контрольной группы было выявлено, что оптимальным пороговым значением в диагностике ишемической ОЦВС является уровень МСР-1 0,245 пг/мл при 100% чувствительности, 50% специфичности, при этом показатель AUC – 0,976 (95% ДИ 0,947-1,0) (рисунок 12). Неудовлетворительный показатель специфичности для данного диагностического метода не позволит использовать пороговое значение показателя концентрации хемокина МСР-1 в слезной жидкости как единственного параметра для дифференциальной диагностики между этими группами. Для повышения диагностической специфичности необходимо использовать другие лабораторные, инструментальные или иные методы диагностики. Однако возможно использовать показатель концентрации МСР-1 при комплексной диагностике для увеличения достоверности и клинической специфичности выявления и динамического наблюдения за пациентами с ишемической ОЦВС.

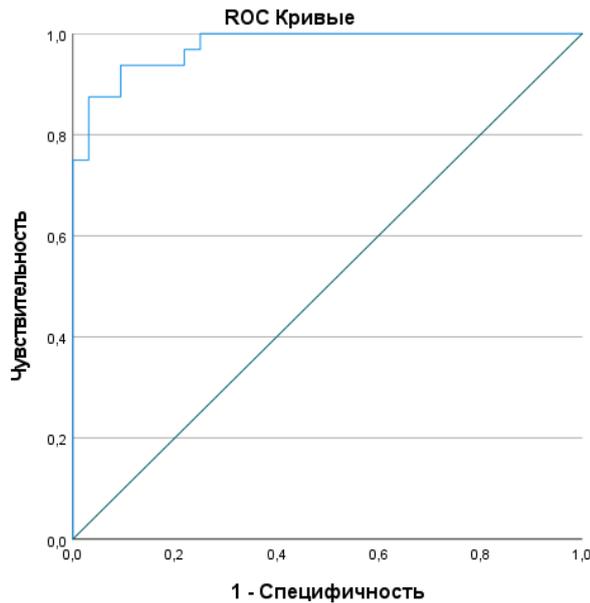


Рисунок 12. Анализ ROC-кривых показателей MCP-1 слезной жидкости у пациентов основной группы I и контрольной группы

Анализ ROC-кривых, проведенный у пациентов основной группы II в сравнении с группой контроля, не позволил предложить пороговые значения вследствие низких показателей диагностической ценности, что не дает основания использовать значение содержания MCP-1 в слезной жидкости для дополнительной диагностики окклюзий артерии сетчатки (рисунок 13).

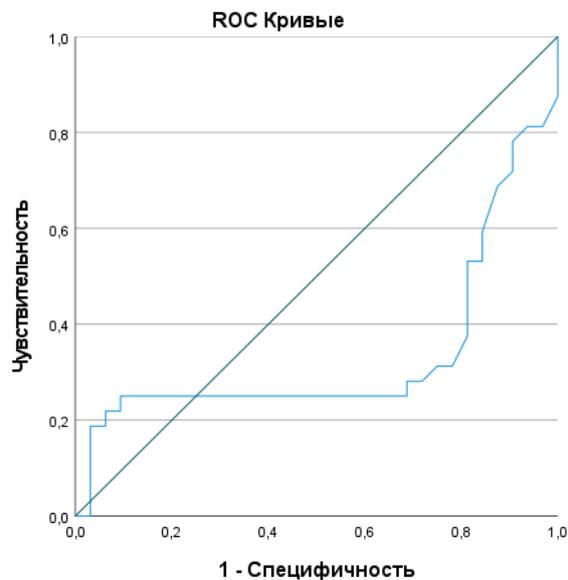


Рисунок 13. Анализ ROC-кривых MCP-1 слезной жидкости у пациентов основной группы II в сравнении с группой контроля

Проведенный ROC-анализ уровня МСР-1 в слезной жидкости пациентов основных групп I и II позволил провести дифференциально-диагностическое разделение групп пациентов по нозологии с использованием показателей клинической информативности. Оптимальным пороговым значением по результатам анализа ROC-кривых явился уровень МСР-1 в слезной жидкости 109,92 пг/мл при чувствительности 96,9%, специфичности 43,8%. Высокие показатели площади под кривой (AUC) — 0,982 (95% ДИ 0,954–1,0), – свидетельствуют о высокой диагностической точности предложенного анализа с использованием данного порогового значения (рисунок 14). Установлено, что полученные значения могут использоваться в дифференциальной диагностике между ретинальной венозной и артериальной окклюзией.

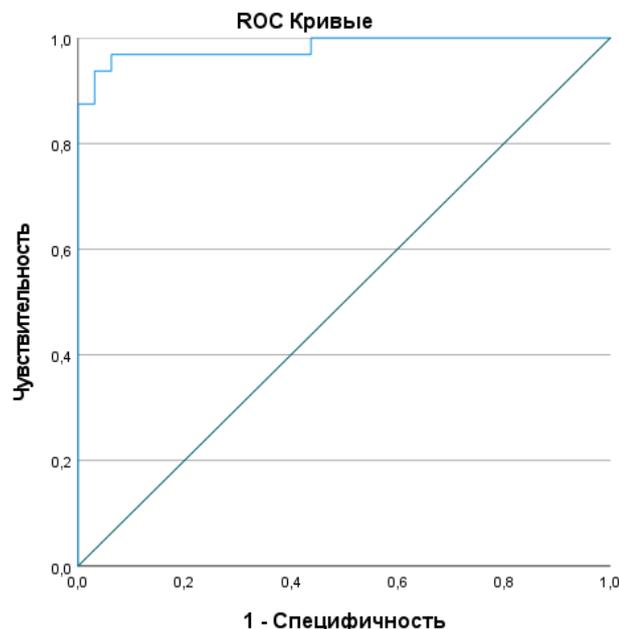


Рисунок 14. Анализ ROC-кривых МСР-1 слезной жидкости у пациентов обследуемых основных групп I и II

Высокий показатель концентрации МСР-1 в слезной жидкости у пациентов основной I группы (неишемическая ОЦВС) позволяет предположить участие МСР-1 в дисфункции эндотелия как звена патогенеза ретинальной венозной окклюзии (таблица 19). При этом достоверных различий между уровнем МСР-1 в слезной жидкости у пациентов основной

группы II и контрольной группы не выявлено, что может говорить об иных кооперационных патофизиологических механизмах развития заболевания.

Таблица 19 — Результаты ROC-анализа в дифференциально-диагностическом анализе показателя MCP-1 в слезной жидкости

Сравниваемые группы	Оптимальное пороговое значение MCP-1, пг/мл	Чувствительность	Специфичность	Площадь под кривой (AUC)	95% Доверительный интервал AUC	Достоверность
I группа — группа контроля	0,245	100%	50%	0,976	0,947–1,0	p<0,05
I группа — II группа	109,92	96,9%	43,8%	0,982	0,954–1,0	p<0,05
II группа — группа контроля	0,245	50%	81,3%	0,335	0,19–0,48	p<0,05

Для определения порогового значения в дополнительной диагностике неишемической ОЦВС и ОЦАС исследовано количественное соотношение показателя VEGF-A в слезной жидкости в группах пациентов, у которых были найдены достоверные различия между группами.

Проведенный анализ ROC-кривых продемонстрировал, что наиболее значимые достоверные отличия показателей были выявлены у пациентов основной группы I в сравнении с группой контроля (рисунок 15). Проведенный ROC-анализ позволил предложить оптимальное пороговое значение в диагностике ретинальной венозной окклюзии с использованием показателя концентрации VEGF-A в слезной жидкости. Для VEGF-A пороговое значение составило 18,25 пг/мл при 100% чувствительности, 50%

специфичности, при этом показатель AUC составила 0,971 (95% ДИ= 0,938–1,0), что подтверждает высокую точность этого метода диагностики ОЦВС.

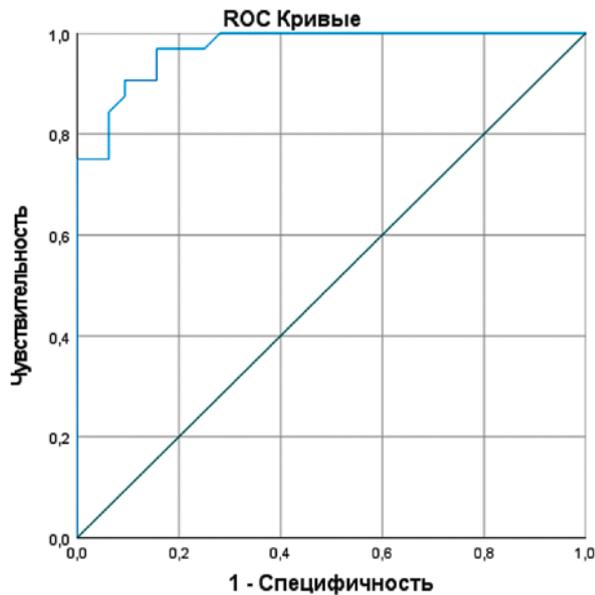


Рисунок 15. Анализ ROC-кривых VEGF-A слезной жидкости у пациентов основной группы I в сравнении с контрольной группой.

ROC–анализ, проведенный у пациентов основных групп I и II, позволил провести диагностическое разделение между группами с использованием порогового значения. Было установлено, что рассчитанное пороговое значение может быть использовано для дифференциальной диагностики между ишемической ОЦВС и ОЦАС. Оптимальным пороговым значением показателя уровня VEGF-A в слезной жидкости явилось значение 29,04 пг/мл при 100% чувствительности, 50% специфичности (рисунок 16). Показатель точности метода (площадь под кривой –AUC) составил 0,977 (95% ДИ=0,94–1,0). Высокая точность метода при невысокой специфичности свидетельствует о возможности использования данного метода для дополнительной дифференциальной диагностики этих двух сосудистых патологий сетчатки, однако могут потребоваться дополнительные методы диагностики.

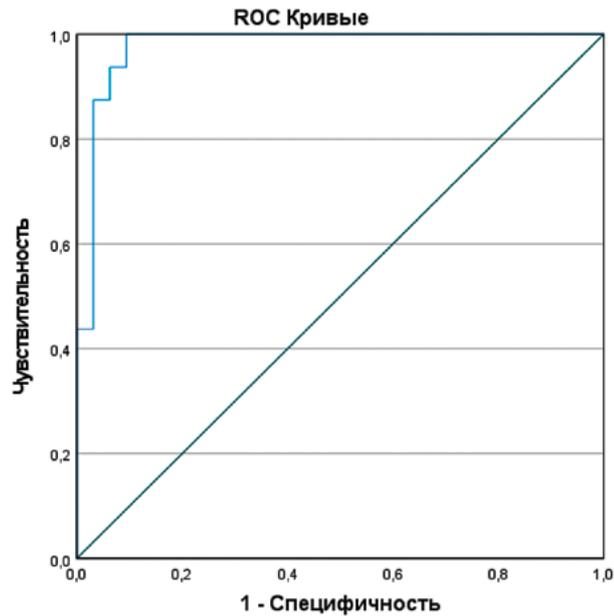


Рисунок 16. Анализ ROC-кривых VEGF-A слезной жидкости у пациентов основных групп I и II

При помощи проведенного анализа ROC-кривых уровня VEGF-A в слезной жидкости у пациентов основной группы II в сравнении с контрольной группой было определено пороговое значение для дополнительной диагностики ОЦАС. Оптимальным пороговым значением концентрации VEGF-A в слезной жидкости явился уровень VEGF-A – 18,25 пг/мл при 87,5% чувствительности и 50% специфичности (рисунок 17). Значение точности метода (площадь под кривой — AUC) был равен 0,721 (95% ДИ=0,59–0,851). Полученные данные подтверждают потенциал использования данного метода вспомогательной диагностики окклюзии центральной артерии сетчатки.

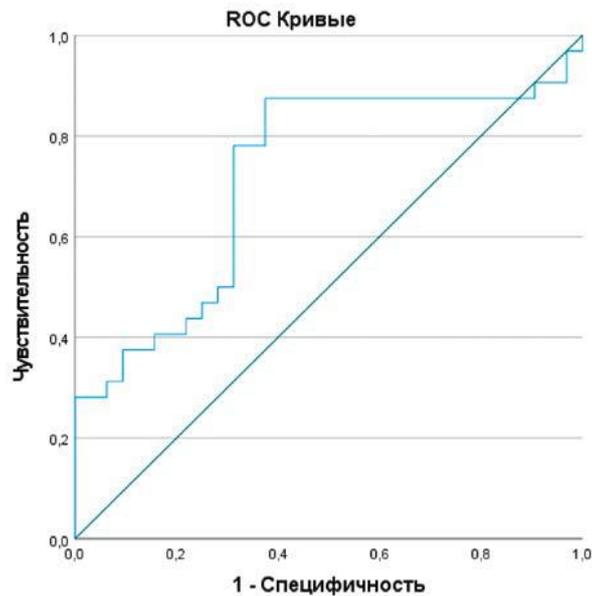


Рисунок 17. Анализ ROC-кривых VEGF-A слезной жидкости у пациентов основной группы II в сравнении с контрольной группой

Обобщенные данные анализа ROC-кривых показателей содержания VEGF-A в слезной жидкости представлены в таблице 20.

Таблица 20 — Результаты ROC-анализа в дифференциально-диагностическом анализе показателя VEGF-A в слезной жидкости

Сравниваемые группы	Оптимальное пороговое значение VEGF-A, пг/мл	Чувствительность	Специфичность	Площадь под кривой (AUC)	95% Доверительный интервал AUC	Достоверность
I группа — группа контроля	18,25	100%	50%	0,971	0,938–1,0	$p < 0,05$
I группа — II группа	29,04	100%	50%	0,977	0,94–1,0	$p < 0,05$
II группа — группа контроля	18,25	87,5%	50%	0,721	0,59–0,851	$p < 0,05$

3.3 Взаимосвязь клинических характеристик и уровня исследуемых биомаркеров

Для выявления взаимосвязи показателей содержания уровня биомаркеров дисфункции эндотелия (гомоцистеин, MCP-1) и фактора роста (VEGF-A) в слезной жидкости и плазме крови, их участия в механизмах патологического процесса в обследуемых групп пациентов и такого клинического показателя, как возраст, были изучены корреляционные взаимосвязи этих показателей (таблица 21).

В основной группе I была выявлена средняя обратная корреляция между показателями возраста и содержания MCP-1 в плазме крови ($r_s = -0,47$, $p < 0,05$), средняя прямая корреляция между показателями возраста и толщины сетчатки в fovea centralis ($r_s = 0,388$, $p < 0,05$).

Корреляционных взаимосвязей между другими показателями выявлено не было или ее уровень не достигал статистической значимости ($p > 0,05$): между показателями возраста и уровня VEGF-A в слезной жидкости в основных группах I и II, возраста и уровня VEGF-A в плазме крови в основных группах I и II, возраста и содержания MCP-1 в слезной жидкости в основных группах I и II, возраста и содержания MCP-1 в плазме крови в основной группе II, возраста и уровня гомоцистеина в плазме крови в основных группах I и II, возраста и МКОЗ в основных группах I и II.

Проведен анализ полученных результатов в обследуемых группах для выявления взаимосвязи между клиническим течением окклюзии вен сетчатки и уровнями биомаркера дисфункции эндотелия (гомоцистеин), хемокина (MCP-1) и фактора роста эндотелия (VEGF-A) в слезной жидкости и плазме крови.

Для определения корреляции показателей морфофункционального состояния сетчатки и исследуемых биомаркеров проведен расчет коэффициента ранговой корреляции (таблица 22).

Таблица 21 — Статистический корреляционный анализ показателей возраста и исследуемых биомаркеров

Клинический показатель	Сравниваемый показатель	Группа	r_s	Примечание
Возраст	Уровень VEGF-A в слезной жидкости	I	$r_s=0,305$	Средняя корреляция, не достигает статистически значимой, $p>0,05$
		II	$r_s=0,112$	Слабая корреляция
	Уровень VEGF-A в плазме крови	I	$r_s=-0,047$	Слабая обратная корреляция
		II	$r_s=-0,277$	Слабая обратная корреляция
	Уровень MCP-1 в слезной жидкости	I	$r_s=0,075$	Слабая корреляция
		II	$r_s=0,109$	Слабая корреляция
	Уровень MCP-1 в плазме крови	I	$r_s=-0,47$	Средняя обратная корреляция, статистически значимая, $p<0,05$
		II	$r_s=-0,399$	Средняя корреляция, не достигает статистически значимой, $p>0,05$
	Уровень гомоцистеина в плазме крови	I	$r_s=0,211$	Слабая корреляция
		II	$r_s=-0,058$	Слабая корреляция
	МКОЗ	I	$r_s=-0,343$	Средняя корреляция, не достигает статистически значимой, $p>0,05$
		II	$r_s=0,236$	Слабая корреляция
	Толщина сетчатки в fovea centralis	I	$r_s=0,388$	Средняя прямая корреляция, статистически значимая, $p<0,05$

Таблица 22 — Статистический корреляционный анализ клинических показателей и исследуемых биомаркеров

Клин. показатель	Сравниваемый показатель	Группа	r_s	Примечание
МКОЗ (срок до 7 дней от начала заболевания)	Уровень VEGF-A в слезной жидкости	I	$r_s = -0,802$	Сильная обратная корреляция, статистически значимая, $p < 0,05$
		II	$r_s = -0,268$	Слабая обратная корреляция
	Уровень VEGF-A в плазме крови	I	$r_s = 0,247$	Слабая корреляция
		II	$r_s = 0,542$	Средняя корреляция, статистически значимая, $p < 0,05$
	Уровень MCP-1 в слезной жидкости	I	$r_s = 0,119$	Слабая корреляция
		II	$r_s = 0,084$	Слабая корреляция
	Уровень MCP-1 в плазме крови	I	$r_s = 0,125$	Слабая корреляция
		II	$r_s = 0,179$	Слабая корреляция
	Уровень гомоцистеина в плазме крови	I	$r_s = -0,754$	Сильная обратная корреляция, статистически значимая, $p < 0,05$
		II	$r_s = 0,117$	Слабая корреляция
Толщина сетчатки в fovea centralis	I	$r_s = -0,823$	Сильная обратная корреляция, статистически значимая, $p < 0,05$	
Толщина сетчатки в fovea centralis (срок до 7 дней от начала заболевания)	Уровень VEGF-A в слезной жидкости	I	$r_s = 0,65$	Средняя корреляция, статистически значимая, $p < 0,05$
	Уровень VEGF-A в плазме крови	I	$r_s = -0,339$	Средняя обратная корреляция, не достигает статистически значимой, $p > 0,05$
	Уровень MCP-1 в слезной жидкости	I	$r_s = -0,058$	Слабая обратная корреляция
	Уровень MCP-1 в плазме крови	I	$r_s = -0,09$	Слабая обратная корреляция
	Уровень гомоцистеина в плазме крови	I	$r_s = 0,624$	Средняя корреляция, статистически значимая, $p < 0,05$

В основной группе I была выявлена сильная обратная корреляция при исследовании МКОЗ и содержания VEGF-A в слезной жидкости ($r_s=-0,802$, $p<0,05$), при исследовании МКОЗ и уровня гомоцистеина в плазме крови ($r_s=-0,754$, $p<0,05$), МКОЗ и толщины сетчатки в fovea centralis ($r_s=-0,823$, $p<0,05$). Обнаружена средняя прямая корреляция между показателями МКОЗ и содержания VEGF-A в плазме крови ($r_s=0,542$, $p<0,05$) в основной группе II, средняя прямая корреляция между показателями толщины сетчатки в fovea centralis и содержания гомоцистеина в плазме крови ($r_s=0,624$, $p<0,05$) в основной группе I.

Корреляционные взаимосвязи между другими показателями выявлены не были или их уровень не достигал статистической значимости ($p>0,05$): между показателями МКОЗ и содержания VEGF-A в слезной жидкости в основной группе II ($r_s=-0,268$), МКОЗ и уровня VEGF-A в плазме крови в основной группе I ($r_s=0,247$), МКОЗ и содержания MCP-1 в слезной жидкости в основных группах I и II ($r_s=0,119$ и $r_s=0,084$ соответственно), МКОЗ и содержания MCP-1 в плазме крови в основных группах I и II ($r_s=0,125$ и $r_s=0,179$ соответственно), МКОЗ и уровнем гомоцистеина в плазме крови в основной группе II ($r_s=0,117$); между показателями толщины сетчатки в fovea centralis и концентрацией VEGF-A в плазме крови ($r_s=-0,339$), MCP-1 в слезной жидкости ($r_s=-0,058$), MCP-1 в плазме крови ($r_s=-0,09$) у пациентов основной группы I.

Глава 4. РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НЕИШЕМИЧЕСКОЙ ОККЛЮЗИЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ВЕНЫ СЕТЧАТКИ

Пациенты основной группы I находились под клиническим наблюдением в течение 3 месяцев от начала развития заболевания.

У 20 пациентов (62,5%) наблюдался благоприятный клинический исход в виде регрессии макулярного отека и повышения МКОЗ. У 12 пациентов (37,5%) наблюдался неблагоприятный клинический исход в виде персистенции макулярного отека. В соответствии с клиническим исходом пациенты были разделены на 2 группы — группа IA (благоприятный исход) и группа IB (неблагоприятный исход) соответственно. Пациентам группы IB по результатам наблюдения требовалось дополнительное хирургическое лечение — интравитреальное введение препарата-ингибитора ангиогенеза для уменьшения толщины сетчатки в *fovea centralis* и повышения МКОЗ.

Через 3 месяца было проведено морфофункциональное исследование макулярной зоны — визометрия и ОКТ макулярной зоны с измерением толщины сетчатки в *fovea centralis*.

Было выявлено, что у пациентов группы IA средняя толщина сетчатки составила $359,95 \pm 44,35$ мкм (разброс от 284 мкм до 421 мкм, медиана 375 мкм), при этом МКОЗ повысилась до среднего значения $0,615 \pm 0,18$ (разброс от 0,3 до 0,9, медиана 0,6). У пациентов группы IB средняя толщина сетчатки составила $597,67 \pm 35,74$ мкм (разброс от 538 мкм до 671 мкм, медиана 598,5 мкм), средняя МКОЗ составила $0,2 \pm 0,11$ (разброс от 0,05 до 0,4, медиана 0,2) (рисунок 18, рисунок 19).

Величина изменения МКОЗ при благоприятном исходе составила $0,151 \pm 0,111$ (разброс от 0 до 0,4, медиана 0,1). Величина изменения МКОЗ при неблагоприятном исходе составила $-0,008 \pm 0,069$ (разброс от -0,1 до 0,1, медиана 0). Различия среднего значения величины изменения были достоверны ($p < 0,001$) (таблица 23).

Таблица 23 — Показатели МКОЗ и толщины сетчатки в fovea centralis в период до 7 дней от начала заболевания, через 3 месяца наблюдения

Показатель		МКОЗ			Толщина сетчатки в fovea centralis, мкм		
Срок	Группа	Среднее значение M±m	Разброс	Медиана Me	Среднее значение M±m	Разброс	Медиана Me
1–7 день от начала заболевания	Группа I	0,37±0,22	0,07–0,8	0,3	528,75±42	467–629	520,5
Через 3 месяца наблюдения	Группа IA	0,615±0,18	0,3–0,9	0,6	359,95±44,35	284–421	375
	Группа IB	0,2±0,11	0,05–0,4	0,2	597,67±35,74	538–671	598,5

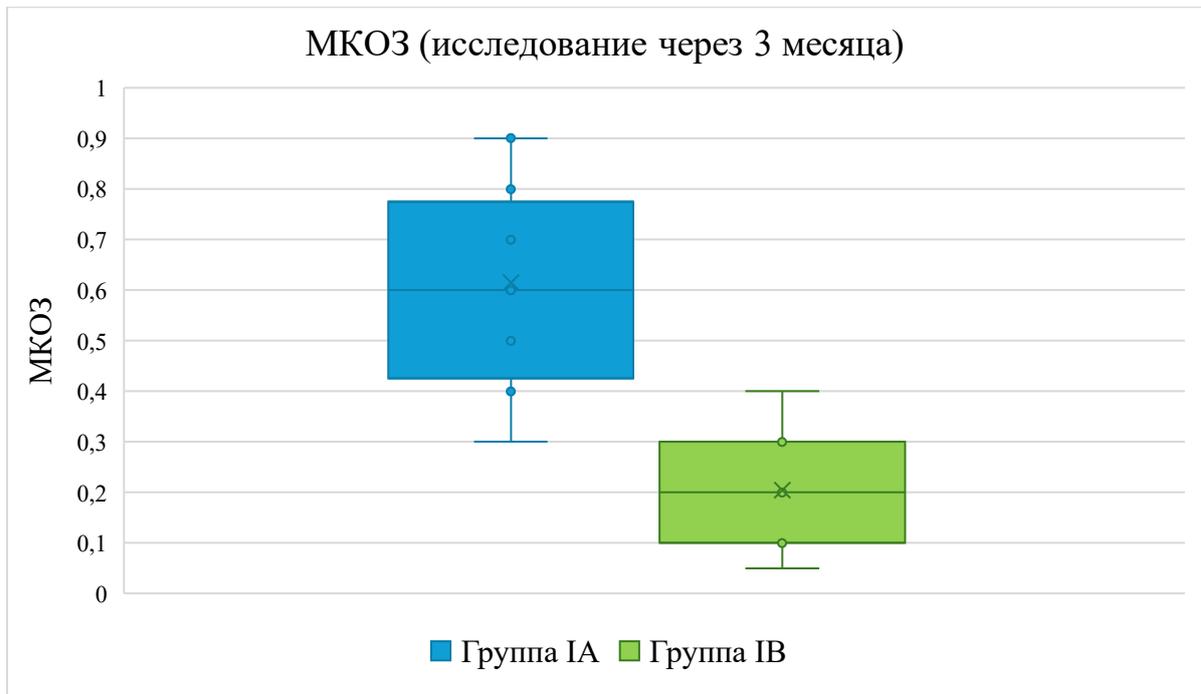


Рисунок 18. Показатели МКОЗ через 3 месяца наблюдения у пациентов исследуемых групп

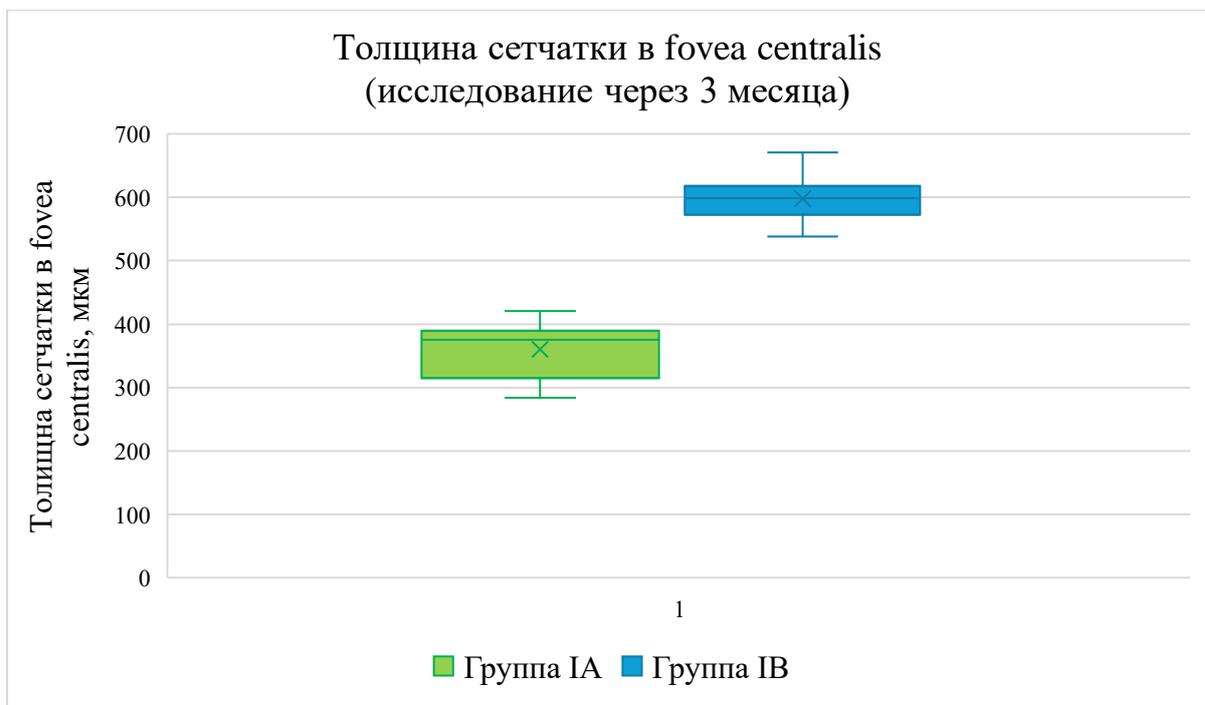


Рисунок 19. Показатели толщины сетчатки в fovea centralis через 3 месяца наблюдения у пациентов исследуемых групп

Были определены величины изменения толщины сетчатки в fovea centralis и МКОЗ в зависимости от исхода (таблица 24). Определено, что

толщина сетчатки в fovea centralis при благоприятном исходе уменьшалась в среднем на $144,3 \pm 8,8$ мкм (медиана -135 мкм), при неблагоприятном исходе в среднем увеличивалась на $28,1 \pm 11,2$ мкм (медиана 27,5). МКОЗ при благоприятном исходе в среднем увеличивалась на $0,151 \pm 0,025$ (медиана 0,1), при неблагоприятном – в среднем уменьшалась на $0,008 \pm 0,02$ (медиана 0).

Таблица 24 — Величина изменения данных ОКТ макулярной зоны и МКОЗ в зависимости от исхода

	Исход	N (число наблюдений)	M (среднее арифметическое)	m (статистическая погрешность среднего)	σ (среднеквадратичное отклонение среднего)	Минимум	Медиана Me
Толщина сетчатки в fovea centralis	благоприятный	20	-144,3	8,8	39,2	-211	-135
	неблагоприятный	12	28,1	11,2	38,8	-36	27,5
МКОЗ	благоприятный	20	0,151	0,025	0,111	0	0,1
	неблагоприятный	12	-0,008	0,020	0,069	-0,1	0

У пациентов группы IV по истечении трехмесячного клинического наблюдения по данным офтальмологического обследования, включая ОКТ с измерением толщины сетчатки в fovea centralis, не наблюдалась резорбция постокклюзионного макулярного отека. Для уменьшения толщины сетчатки, стабилизации или повышения МКОЗ, пациентам группы IV потребовалось

хирургическое лечение — интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза.

В связи с тем, что интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза является высокотехнологичной медицинской помощью, экономически затратной и инвазивной хирургической процедурой, целью данного этапа исследования явилась оптимизация подходов к лечению пациентов с окклюзией сосудов сетчатки путем разработки патогенетической модели, основанной на инструментальных и лабораторных методах. По результатам проведенных исследований было установлено, что в диагностике можно применять показатели концентрации VEGF-A в слезной жидкости, концентрации MCP-1 в слезной жидкости, гомоцистеина в плазме крови. В связи с хорошими показателями чувствительности и невысокими показателями специфичности не представлялось возможным предложить только один наиболее эффективный показатель.

Для оценки прогностической значимости силы связи исследуемых показателей с исходом (благоприятным или неблагоприятным) была оценена AUC — площадь под ROC-кривой для исследуемых показателей с оценкой их достоверности (таблица 25, рисунок 20, рисунок 21, рисунок 22). Была обнаружена связь исхода с такими показателями как концентрация VEGF-A в слезной жидкости (исследование в срок до 7 дней от начала заболевания), показатель МКОЗ (исследование в срок до 7 дней от начала заболевания и через 3 месяца от начала заболевания) и его изменение, показатель толщины сетчатки в fovea centralis (исследование в срок до 7 дней от начала заболевания и через 3 месяца от начала заболевания) и его изменение. Прогностической значимости силы связи исхода заболевания с возрастом пациента, концентрацией MCP-1 в слезной жидкости и концентрацией гомоцистеина в плазме крови выявлено не было.

Таблица 25 — Оценка прогностической силы связи исследуемых показателей с исходом

	Площадь под ROC-кривой	Р (достоверность)	Примечание
Возраст пациента	0,679	0,094	Отсутствие связи
Концентрация VEGF-A в слезной жидкости	0,808	0,004	Выявлена связь
Концентрация MCP-1 в слезной жидкости	0,429	0,508	Отсутствие связи
Концентрация гомоцистеина в плазме крови	0,786	0,064	Отсутствие связи
МКОЗ1 (исследование в течение 1 недели)	0,185	0,003	Выявлена связь
МКОЗ2 (исследование через 3 месяца)	0,021	<0,001	Выявлена связь
Толщина сетчатки в fovea centralis (исследование в течение 1 недели) — ОКТ1	0,971	<0,001	Выявлена связь
Толщина сетчатки в fovea centralis (исследование через 3 месяца) — ОКТ2	1	<0,001	Выявлена связь
Изменение МКОЗ	0,123	<0,009	Выявлена связь
Изменение ОКТ	1	<0,001	Выявлена связь

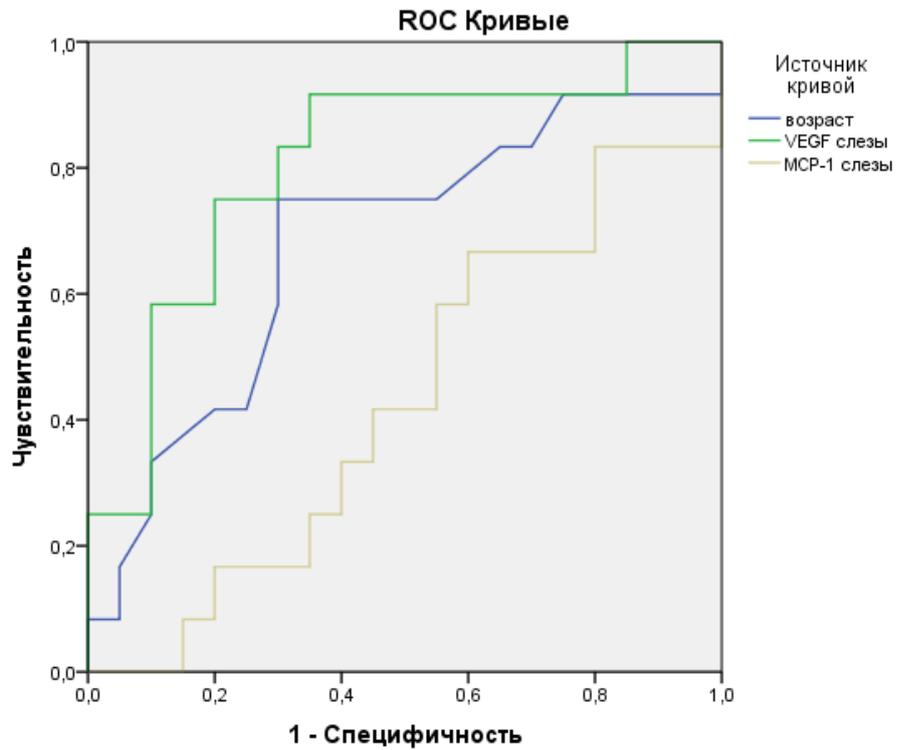


Рисунок 20. Анализ ROC-кривых показателей: возраст, уровень VEGF-A в слезной жидкости, уровень MCP-1 в слезной жидкости

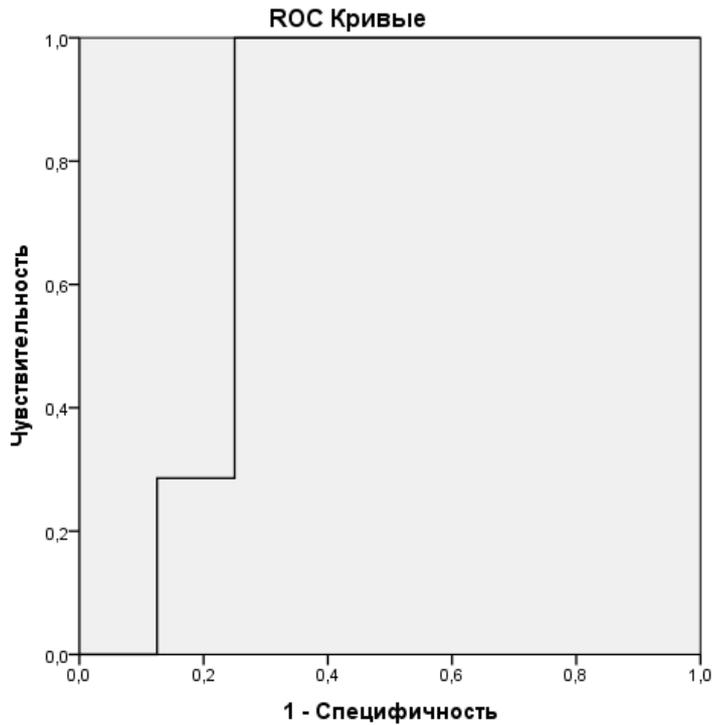


Рисунок 21. Анализ ROC-кривых показателя концентрации гомоцистеина в плазме крови

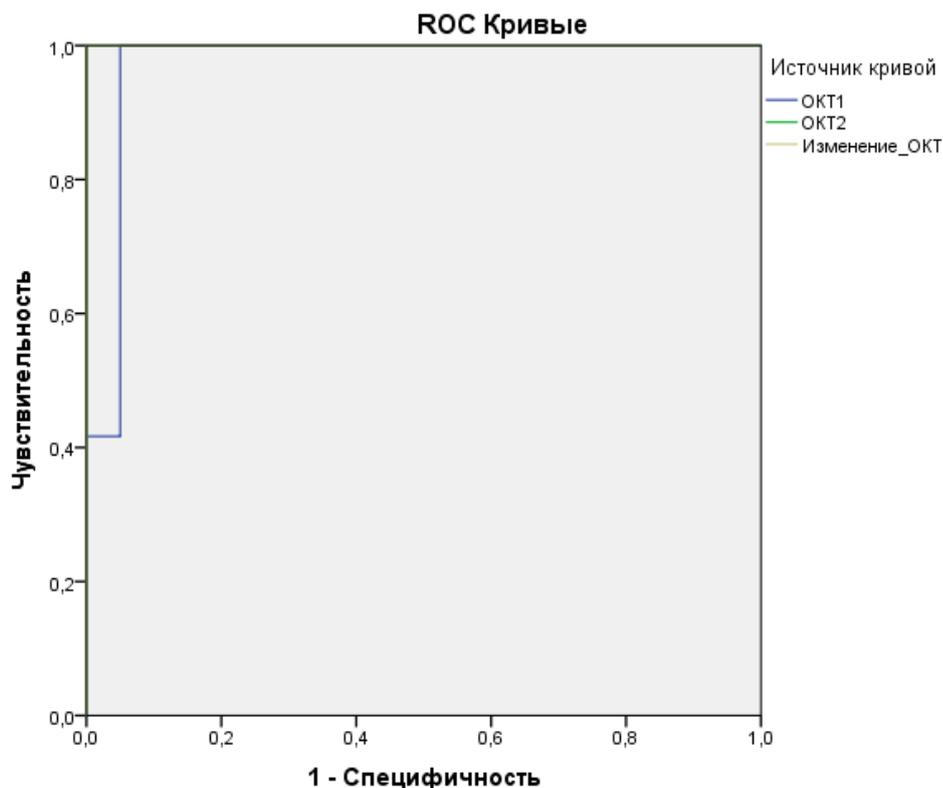


Рисунок 22. Анализ ROC-кривых показателя толщины сетчатки в *fovea centralis*

Для улучшения прогнозирования исхода и алгоритма лечения была разработана модель на основе логистической регрессии, которая включала исследуемый показатель содержания наиболее значимого биомаркера VEGF-A в слезной жидкости и морфофункциональное состояние макулярной зоны сетчатки — величину МКОЗ и результат инструментального метода обследования (ОКТ) – толщину сетчатки в *fovea centralis*. Полученная модель обладает более высокой статистически значимой достоверностью различия и более высокими показателями точности и специфичности, что позволяет использовать ее для персонализации алгоритма лечения и прогнозирования исхода заболевания.

В результате проведенной логистического регрессии была получена следующая формула модели:

$$Y = -6,948 + 0,01227 \times A + 1,333 \times B + 0,00226 \times C, \text{ где:}$$

Y — рассчитанный коэффициент,

A — толщина сетчатки в fovea centralis в 1 неделю от начала заболевания,

B — величина МКОЗ в 1 неделю от начала заболевания,

C — результат лабораторного исследования содержания VEGF-A слезной жидкости в 1 неделю от начала заболевания.

Результаты прогнозирования можно трактовать следующим образом: при Y менее 0,45 наблюдается благоприятный прогноз исхода (т.е. хирургическое лечение — интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза не требуется, так как наблюдается регрессия отека), при Y более или равно 0,45 наблюдается неблагоприятный прогноз исхода (т.е. персистенция отека, что потребует дополнительного хирургического вмешательства). Прогностическая ценность положительного прогноза составила 91,67% (95% ДИ: от 73,54% до 97,91%), прогностическая ценность отрицательного прогноза составила 95% (95% ДИ: от 83,16% до 98,77%).

Сравнительная характеристика показателей клинической информативности порогового значения содержания биомаркеров VEGF-A в слезной жидкости, МСР-1 в слезной жидкости и разработанной модели с показателями достоверности, чувствительности, специфичности методов представлена в таблице 26.

Таким образом, полученная в результате математического анализа с использованием метода логистического регрессионного анализа модель прогнозирования исхода ишемической ОЦВС, основанная на анализе показателей, имевших достоверные отличия между группами, является более достоверно значимой, а также имеет более высокие показатели клинической информативности и более высокие значения площади под ROC-кривой.

Таблица 26 — Сравнительная характеристика клинической информативности исследуемых показателей

Показатель / исследуемый маркер	Чувствитель- ность	Специфичность	Площадь под кривой AUC		
			Величина	95% ДИ	Р
VEGF-A слезной жидкости	100%	50%	0,808	0,646–0,971	0,004
MCP-1 слезной жидкости	100%	50%	0,429	0,223–0,635	0,508
Разработанная модель Y	91,67%	95,00%	0,979	0,935–1,0	<0,001

Для проверки эффективности разработанная модель логистической регрессии была апробирована на пациентах контрольной группы (контрольная группа II), которая состояла из 25 пациентов с неишемической ОЦВС. Основная группа I и контрольная группа II были сопоставимы по полу и возрасту, срокам обследования. У 24 пациентов из 25 (96%) исход заболевания соответствовал прогнозу, основанному на модели. У 1 пациента (4%) исход не соответствовал предполагаемому прогнозу. Таким образом, разработанная модель позволяет получить более высокие показатели клинической информативности.

На основании модели логистической регрессии разработан алгоритм тактики ведения и прогнозирования исхода неишемического типа окклюзии центральной вены сетчатки. Алгоритм представлен на схеме 1.

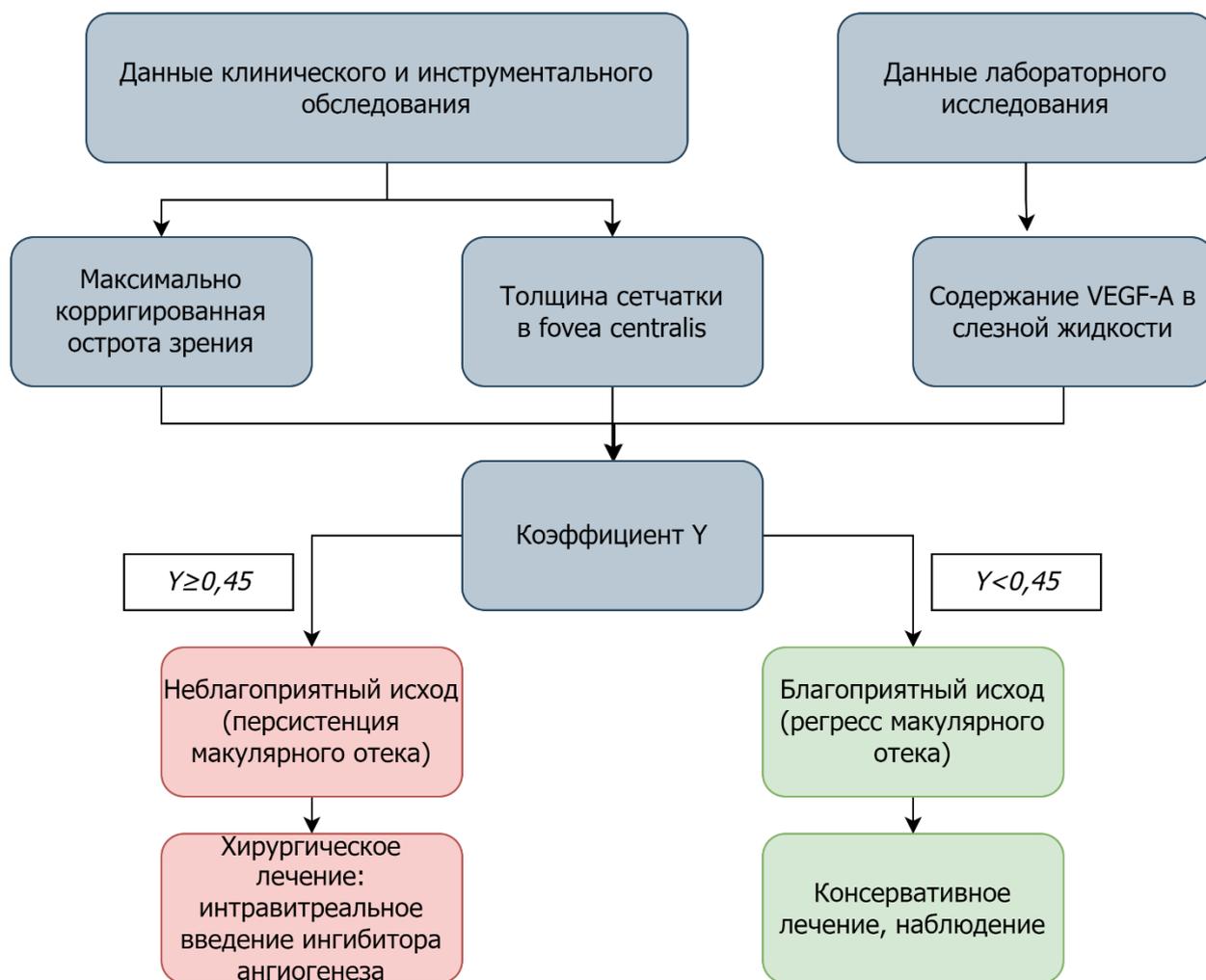


Схема 1 — Алгоритм тактики ведения и прогнозирования исхода неишемической окклюзии центральной вены сетчатки

Таким образом, разработанный алгоритм ведения пациентов с неишемической окклюзией центральной вены сетчатки на основе модели логистической регрессии, состоящей из оценки уровня васкулярного эндотелиального фактора роста-А (VEGF-А) в слезной жидкости, величины максимально скорректированной остроты зрения, толщины сетчатки в fovea centralis, обладающей высокими показателями клинической информативности, позволяет повысить уровень клинической информативности и достоверность результатов и может быть использован для персонализированного подхода к выбору тактики ведения данного контингента больных.

Клинический пример № 1.

Пациент М., 64 года.

Диагноз: ОД неишемическая окклюзия центральной вены сетчатки.

У данного пациента по истечении 3 месяцев наблюдения наблюдался неблагоприятный исход заболевания в виде персистенции и нарастания макулярного отека, снижения зрительных функций.

Клинические данные:

Visus при первом обследовании: 0,2 sph -1,0 D = 0,5

Visus через 3 месяца: 0,05 sph -0,5 D = 0,1

Показатели концентрации биомаркеров:

Уровень VEGF-A в слезной жидкости: 249,24 пг/мл

Уровень MCP-1 в слезной жидкости: 108,48 пг/мл

Уровень гомоцистеина в плазме крови: 13,78 мкмоль/л

Данные ОКТ (толщина сетчатки в fovea centralis):

При первом исследовании: 507 мкм (рисунок 23)

Через 3 месяца: 578 мкм (рисунок 24)

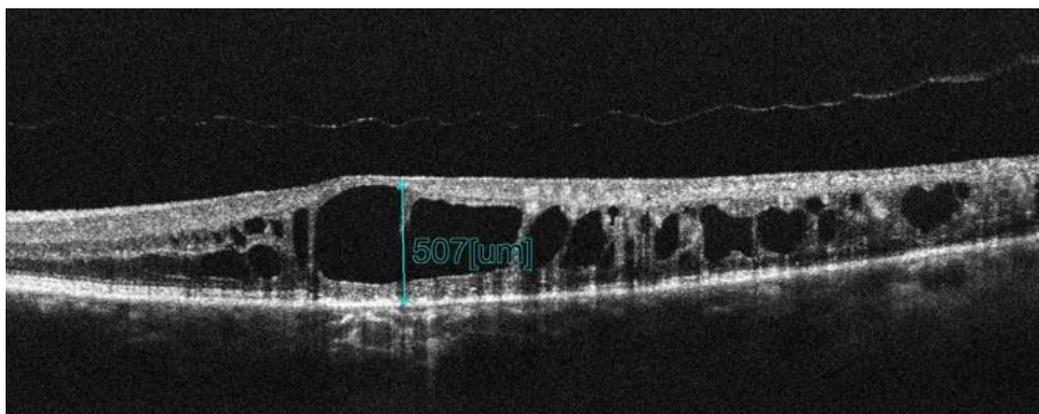


Рисунок 23. ОКТ центральной зоны сетчатки при первом исследовании

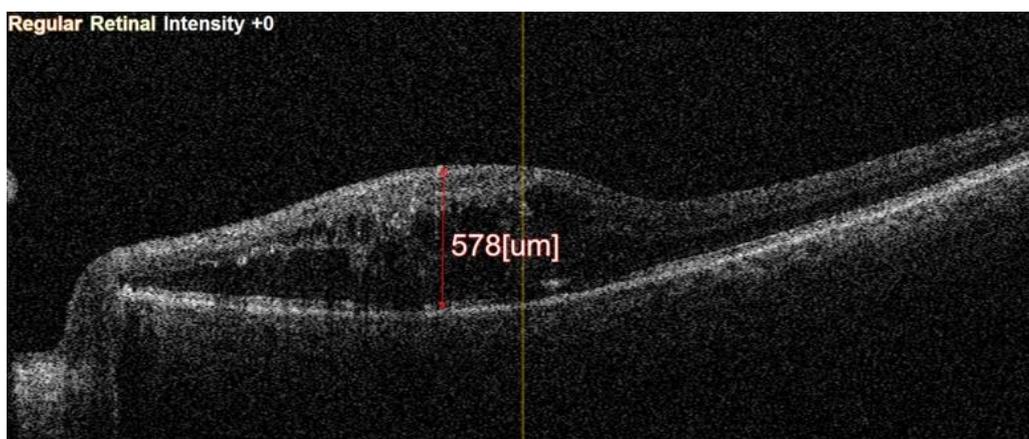


Рисунок 24. ОКТ центральной зоны сетчатки через 3 месяца

Рассчитанный критерий $Y = 0,503$ ($Y > 0,45$, исход неблагоприятный)

Клинический пример № 2.

Пациент А., 75 лет.

Диагноз: ОД неишемическая окклюзия центральной вены сетчатки.

У данного пациента по истечении 3 месяцев наблюдения отмечался благоприятный исход заболевания в виде регрессии макулярного отека, повышения зрительных функций.

Клинические данные:

Visus при первом исследовании: 0,3 sph +1,25 D = 0,5

Visus через 3 месяца: 0,5 sph +1,0 D = 0,7

Показатели концентрации биомаркеров:

Уровень VEGF-A в слезной жидкости: 118,01 пг/мл

Уровень MCP-1 в слезной жидкости: 163,65 пг/мл

Уровень гомоцистеина в плазме крови: 12,04 мкмоль/л

Данные ОКТ (толщина сетчатки в fovea centralis):

При первом исследовании: 290 мкм (рисунок 25)

Через 3 месяца: 233 мкм (рисунок 26)

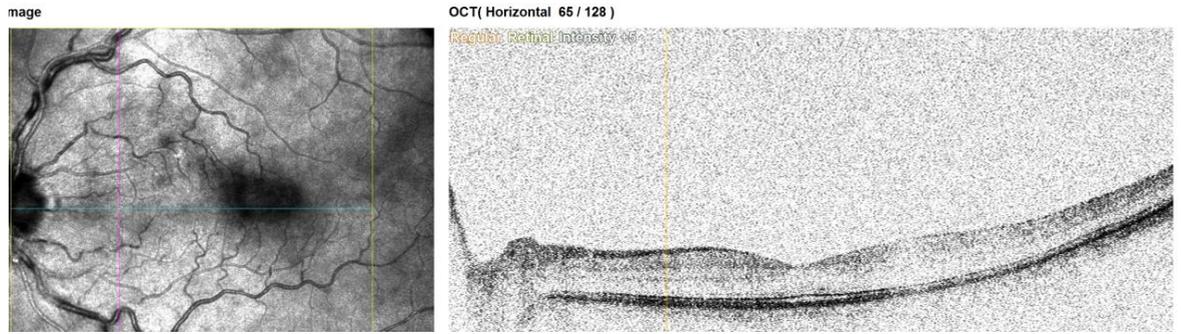


Рисунок 25. ОКТ центральной зоны сетчатки при первом исследовании, фото глазного дна при первом исследовании

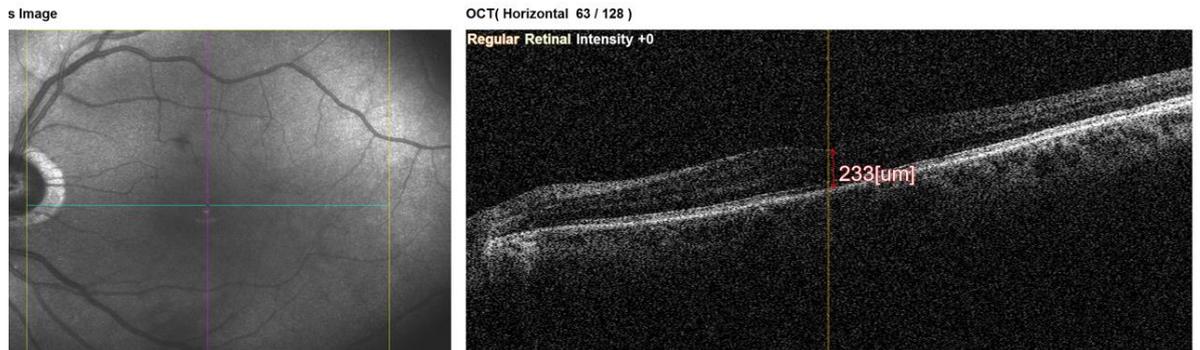


Рисунок 26. ОКТ центральной зоны сетчатки через 3 месяца наблюдения, фото глазного дна через 3 месяца наблюдения

Рассчитанный критерий $Y = -2,457$ ($Y < 0,45$, исход благоприятный).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время, несмотря на длительный период изучения проблемы сосудистых заболеваний сетчатки, сохраняется актуальность задач диагностики и лечения данного контингента больных в связи с тяжелым и зачастую необратимым повреждением органа зрения [5, 37]. В рамках данной работы проведено исследование 32 пациентов с неишемическим типом окклюзии центральной вены сетчатки, 32 пациентов с окклюзией центральной артерии сетчатки и 32 пациентов без сосудистой патологии сетчатки. Всем пациентам проводилось клиническое обследование для выявления наличия факторов риска сосудистой патологии, стандартное офтальмологическое и специальное офтальмологическое (оптическая когерентная томография сетчатки с измерением толщины сетчатки в fovea centralis, фоторегистрация глазного дна) обследование, а также лабораторное обследование с использованием иммунохимических и биохимических методов в биоматериале плазмы крови и слезной жидкости.

Была отмечена тенденция к уменьшению возраста заболеваний сердечно-сосудистой системы, которые являются ведущими факторами риска окклюзий сосудов сетчатки [3, 4, 7, 21, 31, 34, 35, 74, 182, 190]. Количество пациентов с острой сосудистой патологией сетчатки увеличивается [4, 7, 15]. Основными факторами риска ОВС являются артериальная гипертензия, сахарный диабет, нарушение липидного обмена, повышение уровня гомоцистеина в крови, нарушение свертываемости крови, системные воспалительные заболевания, открытоугольная глаукома или офтальмогипертензия, короткий ПЗО, ретробульбарная компрессия, повышение индекса массы тела, гипергликемия, курение, хроническая болезнь почек [20, 47, 62, 67, 68, 73, 78, 80, 110-112, 126, 136, 139, 144, 156, 170, 175, 176].

В данной работе среди обследуемых пациентов с неишемическим типом окклюзии центральной вены сетчатки были выявлены такие факторы

риска, как артериальная гипертензия (85,38% пациентов), нарушение липидного обмена (81,25% пациентов), нарушение углеводного обмена (43,75% пациентов), курение со стажем более 1 года (45,3% пациентов). Несмотря на отличия концентрации гомоцистеина в плазме крови в обследуемых группах (группы с сосудистыми заболеваниями сетчатки и группа без сосудистых заболеваний сетчатки) уровень гомоцистеина варьировался в пределах референсных значений, т.е. ни у одного пациента гипергомоцистеинемии выявлено не было.

Сложность тактики ведения пациентов с ретинальной венозной окклюзией обусловлена ишемическими изменениями, повреждающими сетчатку, патофизиологически представляющими собой комплекс реакций, ключевым звеном которого является индуцированная эндотелиальная дисфункция [41, 72, 99, 132, 168].

Многочисленные исследования показывают значение содержания биомаркеров дисфункции эндотелия и фактора роста эндотелия в развитии ретинальных окклюзий [52, 57, 104, 132, 141, 164, 166, 173, 180, 181, 184]. В проведенном исследовании в группе пациентов с неишемической ОЦВС было обнаружено достоверное увеличение уровня биомаркера дисфункции эндотелия — гомоцистеина в плазме крови ($p < 0,0001$), концентрации хемокина — MCP-1 в слезной жидкости ($p < 0,00001$), и фактора роста эндотелия — VEGF-A в слезной жидкости ($p < 0,00001$). В группе пациентов с окклюзией ЦАС было выявлено повышение уровня гомоцистеина в плазме крови ($p < 0,0001$), VEGF-A в слезной жидкости ($p = 0,0455$).

Большинство исследований биомаркеров при ретинальных венозных окклюзиях посвящены исследованию внутриглазных жидкостей — камерной влаги и влаги стекловидного тела [52, 57, 63, 64, 104, 113, 132, 133, 135, 141, 164, 165, 173, 180, 181, 184]. Подобные исследования представляют научный интерес, однако подобный инвазивный забор материала не может выполняться рутинно ввиду инвазивности методики. Неинвазивное

исследование биомаркеров патогенеза острой сосудистой патологии сетчатки открывает широкий потенциал для возможностей рутинной диагностики и последующего мониторинга за течением заболевания у данного контингента больных. Проведенное исследование содержания биомаркеров в слезной жидкости (MCP-1, VEGF-A) и установка их оптимального порогового значения с высокими показателями клинической информативности обосновывает возможность использования слезной жидкости для улучшения диагностики сосудистых заболеваний с использованием простой и безопасной методики сбора биоматериала.

Было проведено исследование цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, γ -ИФН, которые являются частью гуморального звена врожденной иммунной системы, однако их уровень оказался ниже чувствительности наборов используемых реагентов. Для уточнения содержания и правильного определения концентрации ИЛ-6, ИЛ-8 и γ -ИФН необходимо использовать более чувствительный метод, и использование данных наборов не позволяет оценить уровень исследуемых цитокинов. Однако исследование цитокинов представляется важным для оценки иммунопатогенеза ретинальных венозных окклюзий.

Для оценки дифференциально-диагностической эффективности в группах исследуемых патологий были рассчитаны показатели клинической информативности: в анализе показателя содержания MCP-1 в слезной жидкости при сравнении группы пациентов с неишемической ретинальной венозной окклюзией и контрольной группы оптимальное пороговое значение составило 0,245 пг/мл (чувствительность 100%, специфичность 50%, AUC 0,976), при сравнении группы пациентов с неишемическим типом окклюзии центральной вены сетчатки и группы пациентов с окклюзией центральной артерии сетчатки составило 109,92 пг/мл (чувствительность 96,9%, специфичность 43,8%, AUC 0,982). При анализе показателя уровня VEGF-A в слезной жидкости при сравнении группы пациентов с неишемическим типом

окклюзии центральной вены сетчатки и группы контроля оптимальное пороговое значение составило 18,25 пг/мл (чувствительность 100%, специфичность 50%, AUC 0,971), при сравнении группы пациентов с неишемическим типом окклюзии центральной вены сетчатки и группы пациентов с окклюзией центральной артерии сетчатки составило 29,04 пг/мл (чувствительность 100%, специфичность 50%, AUC 0,977), при сравнении группы пациентов с окклюзией центральной артерии сетчатки и группы контроля составило 18,25 пг/мл (чувствительность 87,5%, специфичность 50%, AUC 0,721).

Исследователи отводят биомаркеру VEGF-A ключевую роль в возникновении осложнений ретинальной венозной окклюзии, в том числе в развитии макулярного отека. Исследованиями показана связь между концентрацией VEGF-A в камерной влаге и в стекловидном теле и тяжестью макулярного отека [63, 64, 131–133, 135]. В рамках проводимой работы было проведено сравнительное исследование взаимосвязи морфофункционального состояния сетчатки и содержания биомаркеров в слезной жидкости и в плазме крови у пациентов с неишемическим типом окклюзии центральной вены сетчатки. Сравнительный анализ выявил статистически значимую ($p < 0,05$) среднюю прямую корреляцию толщины сетчатки в fovea centralis и содержанием VEGF-A в слезной жидкости ($r_s = 0,65$), а также среднюю прямую корреляцию толщины сетчатки в fovea centralis и содержанием гомоцистеина в плазме крови ($r_s = 0,624$). Была выявлена сильная обратная корреляция МКОЗ и содержания VEGF-A в слезной жидкости ($r_s = -0,802$), а также сильная обратная корреляция МКОЗ и содержания гомоцистеина в плазме крови ($r_s = -0,754$).

На основе полученных результатов для улучшения прогнозирования исхода неишемической окклюзии центральной вены сетчатки была разработана модель на основе логистической регрессии, которая включала исследуемый показатель содержания наиболее значимого биомаркера VEGF-

А в слезной жидкости и морфофункциональное состояние макулярной зоны сетчатки — величину МКОЗ и результат инструментального метода обследования (ОКТ) – толщину сетчатки в fovea centralis. Полученная модель имеет рассчитанное пороговое значение 0,45, которое позволяет дифференцировать благоприятный и неблагоприятный исход данного заболевания. Разработанная модель обладает высокими показателями клинической информативности, а также высокой прогностической ценностью положительного и отрицательного прогноза, что позволяет использовать ее для прогнозирования исхода заболевания.

На основании модели логистической регрессии разработан алгоритм тактики ведения неишемического типа окклюзии центральной вены сетчатки, позволяющий персонализировать лечебную тактику данного контингента больных.

Проведенное исследование показало, что анализ биомаркеров дисфункции эндотелия, хемокинов, факторов роста эндотелия с условием высокой клинической информативности является перспективным направлением для использования в дифференциальной диагностике сосудистой патологии сетчатки, который можно применять в практической офтальмологии. Разработка алгоритма ведения пациентов на основе модели логистической регрессии у пациентов с неишемической окклюзией центральной вены сетчатки позволила повысить эффективность прогнозирования исхода заболевания и предложить оптимальную персонализированную тактику ведения данной группы пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Комплексная оценка клинической характеристики обследуемых групп пациентов показала, что у 46,88% пациентов с неишемической окклюзией центральной вены сетчатки максимально скорректированная острота зрения снижена до 0,1–0,3, у 75% пациентов с окклюзией центральной артерии сетчатки - до светоощущения с правильной светопроекцией. У всех пациентов с неишемической окклюзией центральной вены сетчатки выявлено увеличение толщины сетчатки в fovea centralis по данным оптической когерентной томографии в сравнении с референсными значениями. Показатель критической частоты слияния мельканий у пациентов с окклюзией центральной артерии сетчатки был снижен на 9 Гц в сравнении с пациентами с неишемической окклюзией центральной вены сетчатки.

2. Обнаружены отличия ($p < 0,0001$) между показателями концентрации гомоцистеина в плазме крови группы неишемической окклюзии центральной вены сетчатки и группы окклюзии центральной артерии сетчатки. Выявлены отличия в концентрации моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1) в слезной жидкости между показателями группы пациентов с неишемической окклюзией центральной вены сетчатки и группы контроля ($p < 0,00001$), а также группы с окклюзией центральной артерии сетчатки ($p < 0,00001$). Обнаружены различия в показателях концентрации васкулярного эндотелиального фактора роста-A (VEGF-A) в слезной жидкости групп пациентов с неишемической окклюзией центральной вены и центральной артерии сетчатки ($p < 0,00001$), групп пациентов с неишемической окклюзией центральной вены сетчатки и контрольной группы ($p < 0,00001$), группы пациентов с окклюзией центральной артерии сетчатки и группы контроля ($p = 0,00001$). Разработаны показатели их клинической информативности.

3. Установленные корреляционные связи некоторых показателей у пациентов с окклюзией сосудов сетчатки показывают их участие в

патогенетических механизмах данных патологий. Так, при неишемическом типе окклюзии центральной вены сетчатки обнаружены сильная взаимосвязь между максимально скорректированной остротой зрения и концентрацией васкулярного эндотелиального фактора роста-А (VEGF-А) в слезной жидкости ($r_s=-0,802$, $p<0,05$), между максимально скорректированной остротой зрения и содержанием гомоцистеина в плазме крови ($r_s=-0,754$, $p<0,05$), между показателями толщины сетчатки в *fovea centralis* и содержанием гомоцистеина в плазме крови ($r_s=0,624$, $p<0,05$), а при окклюзии центральной артерии сетчатки – средняя взаимосвязь между показателем максимально скорректированной остроты зрения и уровнем васкулярного эндотелиального фактора роста-А (VEGF-А) в плазме крови ($r_s=0,542$, $p<0,05$).

4. На основании методов логистической регрессии создана модель прогностической значимости неблагоприятного клинического исхода пациентов с неишемической окклюзией центральной вены сетчатки, которая включала уровень васкулярного эндотелиального фактора роста-А (VEGF-А) в слезной жидкости, величину максимально скорректированной остроты зрения и показатель толщины сетчатки в *fovea centralis*.

5. Разработан алгоритм ведения пациентов с неишемической окклюзией центральной вены сетчатки, основанный на модели логистической регрессии, включающий показатели максимально скорректированной остроты зрения, толщины сетчатки в *fovea centralis* и уровень васкулярного эндотелиального фактора роста-А (VEGF-А) в слезной жидкости.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В дополнительной диагностике и последующем мониторинге течения ретинальных венозных окклюзий рекомендуем использовать неинвазивную, безопасную методику исследования биомаркеров в слезной жидкости.

2. Для улучшения прогностической значимости неблагоприятного клинического исхода пациентов с неишемической окклюзией центральной вены сетчатки рекомендуем использовать математическую модель на основе логистической регрессии с оптимальным пороговым значением 0,45 ($p < 0,001$). Превышение уровня 0,45 свидетельствует о неблагоприятном прогнозе клинического исхода неишемического типа окклюзии вен сетчатки, требующем в дальнейшем хирургического лечения.

3. Рекомендуем использовать разработанный алгоритм ведения пациентов с неишемическим типом окклюзии центральной вены сетчатки на основе модели логистической регрессии, который позволяет повысить уровень клинической информативности и достоверность результатов, для персонализированного подхода к выбору тактики ведения данного контингента больных.

4. Результаты проведенного исследования могут быть рекомендованы для включения в программы циклов дополнительного профессионального образования (повышения квалификации, профессиональной переподготовки), для врачей-офтальмологов, врачей клинической лабораторной диагностики, врачей аллергологов-иммунологов.

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

γ-ИФН	– гамма-интерферон
AUC	– area under curve (площадь под кривой)
MCP-1	– моноцитарный хемотаксический протеин-1
PlGF	– плацентарный фактор роста человека
ROC	– receiver operating characteristic
VEGF	– васкулярный эндотелиальный фактор роста
АД	– артериальное давление
ВМД	– возрастная макулярная дегенерация
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ДЗН	– диск зрительного нерва
ДИ	– доверительный интервал
ИЛ-6	– интерлейкин-6
ИЛ-8	– интерлейкин-8
ИМТ	– индекс массы тела
КЧСМ	– критическая частота слияния мельканий
МКОЗ	– максимально корригированная острота зрения
ОВС	– окклюзия вен сетчатки
ОВЦВС	– окклюзия ветви центральной вены сетчатки
ОКТ	– оптическая когерентная томография
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ОЦАС	– окклюзия центральной артерии сетчатки
ОЦВС	– окклюзия центральной вены сетчатки
ПЗО	– передне-задняя ось
УПК	– угол передней камеры
ЦАС	– центральная артерия сетчатки
ЦВС	– центральная вена сетчатки
ЭДТА	– этилендиаминтетрауксусная кислота

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акулов С. Н., Кабардина Е. В., Бабиева М. В. Лечение тромбоза вен сетчатки ингибиторами ангиогенеза // Инновационные технологии в офтальмологической практике регионов: Сб. науч. трудов. — Астрахань, 2012. — С. 12–13.
2. Бабадаева Н. М., Шостак Н. А., Кириенко А. И. Венозные тромбозы-факторы риска, стратегия ведения // Клиницист. — 2007. — № 2. — С. 35–43.
3. Баркаган З. С., Момот А. П. О мониторинговании антикоагулянтной терапии у больных пожилого и старческого возраста // Клиническая геронтология. — 2000. — Т. 6. — № 3–4. — С. 47–53.
4. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности: возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента // Кардиология. — 2001. — Т. 41. — № 5. — С. 100–104.
5. Бойко Э. В. и др. Антиангиогенная терапия в офтальмологии // СПб.: ВМедА им. С. М. Кирова. — 2013. — С. 113–121.
6. Дроздова Е. Д., Хохлова Д. Ю. Динамическая оценка морфологических и иммунологических параметров при макулярном отеке на фоне окклюзии вен сетчатки // Практическая медицина. — 2017. — № 3. — 104. — С. 25–29.
7. Задионченко В. С., Адашева Т. В., Сандомирская А. П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертония: терапевтические возможности // Русский медицинский журнал — 2002. — Т. 10. — № 1. — С. 11–15.
8. Инструкция по проведению преаналитического этапа (порядок взятия, хранения и транспортировки) с биоматериалом для лабораторных исследований в центре клинической лабораторной диагностики ГВКГ им. Н. Н. Бурденко / С. К. Кудряшов, Ю. Н. Канищев, С. Б. Путков [и др.]. Том 51. —

Москва: Издательство «Эко-Пресс», 2016. — 220 с. — ISBN 978-5-906519-38-2. — EDNYLFFVVZ.

9. Казаков С. П., Заботина Т. Н., Кушлинский Н. Е. Соотношения (индексы) цитокинов, молекул межклеточной адгезии в плазме крови и их диагностическая эффективность у больных с аутоиммунными тиреоидитами, аденомами и раком щитовидной железы // Медицинский вестник МВД. - 2010. – № 6. – С. 25–29.

10. Казаков С.П. Клинико-иммунологическая диагностика и терапия хронического парадонтита. // Учебное пособие – Москва.: ФГБУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, Издательство «Эко-Пресс». – 2022. – 136 с. (соавт. Казаков С. П., Иванов С. Ю., Мудров В. П., Мураев А. А, Ямуркова Н. Ф., Скуинь Л. М., Степанова Е. Н., Рябова В. М., Ибрагимова Ю. Ш., Антонов И. И.).

11. Казаков С. П. Уровень цитокинов, молекул межклеточной адгезии в плазме крови и их диагностическая эффективность при аутоиммунных и онкологических заболеваниях щитовидной железы // Медицинская иммунология. – 2010. – Т. 12, № 6. – С. 559–564.

12. Канцельсон Л. А., Форофонова Т. И., Бунин А. Я. Сосудистые заболевания глаз. — Медицина, 1990.

13. Кахкцян Ш. С., Мошетьова Л. К. и др. Генетические предикторы развития окклюзии сосудов сетчатки // Молекулярная медицина. – 2016. – Т. 14. – №. 2. – С. 20–25.

14. Кацнельсон Л. А., Лысенко В. С., Балишанская Т. И. Клинический атлас патологии глазного дна. — ГЭОТАР-Медиа, 2013.

15. Клиническая лабораторная диагностика: Учебник в двух томах / А. В. Бугров, В. В. Долгов, С. П. Казаков [и др.]. Том 1. — Москва: ООО «Лабдиаг», 2017. — 464 с. — ISBN 978-5-7249-2608-9. — EDNURDNDP.

16. Клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых», под ред. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В. Москва, 2020.
17. Колотов К. А., Распутин П. Г. Моноцитарный хемотаксический протеин-1 в физиологии и медицине // Пермский медицинский журнал. — 2018. — Т. 35. — № 3. — С. 99–105. <https://doi.org/10.17816/pmj35399-105>
18. Конович Е. А. и др. Факторы роста (G-CSF, GM-CSF) и хемокины (MCP-1, MIP-1 β) в толстой кишке при тяжелой форме язвенного колита // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2016. — Т. 26. — № 5. — С. 74–81. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-5-74-81>
19. Курышева Н. И., Царегородцева М. А. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе глаукомы // Глаукома. Журнал НИИ ГБ РАМН. — 2011. — № 1. — С. 58–63.
20. Литвицкий П. Ф. Патология системы гемостаза // Вопросы современной педиатрии. — 2014. — Т. 13. — № 2. — С. 65–76.
21. Лоскутов И. А. Венозный тромбоз в офтальмологической практике // РМЖ. — 1998. — Т. 16. — № 6. — С. 22.
22. Марченко Б. И. Здоровье на популяционном уровне: статистические методы исследования. – Сфинкс, 1997. — 431 с.
23. Молекулярно-биологические маркеры в диагностике, патогенезе и прогнозе заболеваний щитовидной железы // Дис. ... докт. мед. наук: 14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика.- М., 2010. 332 с.
24. Мошетьова Л. К., Сычев Д. А., Воробьева И. В. Ангиогенные факторы в слезе и клинико-морфологические показатели при диабетической ретинопатии и возрастной макулярной дегенерации: влияние рабинизумаба // Oftalmologiya. — 2018. — № 1. — С. 113–119.

25. Мошетова Л. К., Туркина К. И. Острая непроходимость сосудов сетчатки: тактика врача-офтальмолога // Столичное здравоохранение в призме глобального лидерства. – 2020. – С. 85–86.
26. Мошетова Л. К. и др. Состояние системы гемостаза крови и слезной жидкости при окклюзии ретинальных вен // Вестник офтальмологии. – 2016. – Т. 132. – №. 4. – С. 88–93. <https://doi.org/10.17116/oftalma2016132488-93>
27. Мудров В. П. Терапия парадонтита фактором роста эндотелия сосудов на основе гидрогеля: иммуногистохимическая характеристика. // Лабораторная медицина №1-2 – 2023, - С. 39-44 (Мудров В. П., Демяшкин Г. А., Фоменков И. С., Мяндиев М. С., Иванов С. Ю., Казаков С. П.) https://doi.org/10.58953/15621790_2023_14_1-2_39
28. Нероев В. В. и др. Особенности локальной экспрессии мРНК, IL-1 β, IL-18, CCL2/MCP-1 при моделировании атрофии пигментного эпителия и дегенерации сетчатки в эксперименте на кроликах // Молекулярная медицина. — 2021. — Т. 19. — № 2. — С. 54–62. <https://doi.org/10.29296/24999490-2021-02-08>
29. Никитина В. В., Захарова Н. Б. Значение MCP-1 как предиктора сосудистых нарушений // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2010. — Т. 6. — № 4. — С. 786–790.
30. Офтальмология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. С. Э. Аветисова, Е. А. Егорова, Л. К. Мошетовой, В. В. Нероева, Х. П. Тахчиди. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
31. Панченко Е. П., Добровольский А. Б. Возможности диагностики нарушений гемостаза и перспективные направления антитромботической терапии при ишемической болезни сердца // Кардиология. — 1996. — Т. 5. — С. 4–10.

32. Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция // СПб.: изд-во СПбГМУ. — 2003. — Т. 181.
33. Танковский В.Э. К вопросу о классификации тромбозов вен сетчатки // Тезисы 7 съезда офтальмологов России. — М., 2000. — С. 493–494.
34. Танковский В. Э. Распространенность тромбозов вен сетчатки у больных гипертонической болезнью // Офтальмологический журнал. — 1997. — № 3. — С. 30–32.
35. Танковский В.Э. Тромбозы вен сетчатки. — М.: Медицина, 2000. — 263 с.
36. Тульцева С. Н., Астахов Ю. С. Окклюзии вен сетчатки (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение). — Изд-во Н-Л, 2010.
37. Тульцева С. Н., Астахов Ю. С. Роль воспаления в патогенезе посттромботического макулярного отека. Современные направления медикаментозного лечения // Офтальмологические ведомости. — 2012. — Т. 5. — № 4. — С. 35–44.
38. Тульцева С. Н. Значение гипергомоцистеинемии в патогенезе ишемического тромбоза вен сетчатки // Офтальмологические ведомости. — 2008. — Т. 1. — № 3. — С. 31–39.
39. Тульцева С. Н. и др. Окклюзия ветви центральной вены сетчатки. Патогенез, прогноз зрительных функций, современные способы лечения // Офтальмологические ведомости. — 2009. — Т. 2. — № 2. — С. 30–40.
40. Тульцева С. Н. Эндотелиальные регуляторы фибринолиза у больных с тромбозом вен сетчатки // Офтальмологические ведомости. — 2009. — Т. 2. — № 1. — С. 4–11.
41. Фрейдлин И. С., Тотолян А.А. Клетки иммунной системы. — Т. 3–5. — СПб.: Наука, 2001. — 456 с.

42. Черных В. В. и др. Дисбаланс цитокинов и факторов роста в стекловидном теле пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией // Сибирский научный медицинский журнал. — 2014. — Т. 34. — № 3. — С. 61–66.
43. Шевченко О. П. Гомоцистеин и его роль в клинической практике (лекция) // Клиническая лабораторная диагностика. — 2008. — № 11. — С. 25–32.
44. Шмелева В. М. Гипергомоцистеинемия и тромбоз // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2000. — Т. 4. — С. 26–29.
45. Эргашев А. Г. У. и др. Клиническое обоснование применения цитокинов в диагностике офтальмологических заболеваний // StudNet. — 2021. — Т. 4. — № 6. — С. 2135–2146.
46. Adhi M. et al. Retinal capillary network and foveal avascular zone in eyes with vein occlusion and fellow eyes analyzed with optical coherence tomography angiography // Investigative ophthalmology & visual science. — 2016. — Т. 57. — № 9. — P. 486-494. <https://doi.org/10.1167/iovs.15-18907>
47. Altunel O, Atas M., Demicran S. Evaluation of lamina cribrosa thickness in patients diagnosed with central retinal vein occlusion // Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology. — 2019. — № 10. — P. 2087–2093. <https://doi.org/10.1007/s00417-019-04401-3>
48. Arnadottir M., Hultberg B. Homocysteine in renal disease // Homocysteine in health and disease. — 2001. — С. 321–330.
49. Bai M. et al. Monocyte-related cytokines/chemokines in cerebral ischemic stroke // CNS Neuroscience & Therapeutics. — 2023. — Т. 29. — № 12. — С. 3693–3712. <https://doi.org/10.1111/cns.14368>
50. Banisadr G. et al. Highly regionalized neuronal expression of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1/CCL2) in rat brain: evidence for its colocalization with neurotransmitters and neuropeptides // Journal of Comparative

Neurology. — 2005. — T. 489. — № 3. — C. 275–292.
<https://doi.org/10.1002/cne.20598>

51. Bertelsen M. et al. Mortality in patients with central retinal vein occlusion // Ophthalmology. — 2014. — T. 121. — № 3. — C. 637–642.
<https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.07.025>

52. Bhisitkul R. B. Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatments // British journal of ophthalmology. — 2006. — T. 90. — № 12. — C. 1542–1547. <https://doi.org/10.1136/bjo.2006.098426>

53. Blondel J. et al. Retinal vein occlusion and hyperhomocysteinemia // Journal Francais D'ophtalmologie. — 2003. — T. 26. — № 3. — C. 249–253.

54. Bloom S. M., Brucker A. J. Laser surgery of the posterior segment. — New York, Ph. 1997.

55. Bonnin S. et al. New insight into the macular deep vascular plexus imaged by optical coherence tomography angiography // Retina. — 2015. — T. 35. — № 11. — C. 2347–2352. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000000839>

56. Bovino J. A., Kelly T. J., Marcus D. F. Intraretinal hemorrhages in cystoid macular edema // Archives of Ophthalmology. — 1984. — T. 102. — № 8. — C. 1151–1152. <https://doi.org/10.1001/archopht.1984.01040030929015>

57. Boyd S. R. et al. Correlation of increased vascular endothelial growth factor with neovascularization and permeability in ischemic central vein occlusion // Archives of ophthalmology. — 2002. — T. 120. — № 12. — C. 1644–1650.
<https://doi.org/10.1001/archopht.120.12.1644>

58. Branch Vein Occlusion Study Group et al. Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion // Arch Ophthalmol. — 1986. — T. 104. — C. 34–41.
<https://doi.org/10.1001/archopht.1986.01050130044017>

59. Browning D. J. Retinal vein occlusions: evidence-based management. — Springer Science & Business Media, 2012. — P. 265–275.
60. Buts M. L. Homocysteine and short-term risk of myocardial infarction and stroke in the elderly: The Rotterdam Study // Arch Intern Med. — 1999. — T. 159. — C. 38–44. <https://doi.org/10.1001/archinte.159.1.38>
61. Cahill M. T., Stinnett S. S., Fekrat S. Meta-analysis of plasma homocysteine, serum folate, serum vitamin B12, and thermolabile MTHFR genotype as risk factors for retinal vascular occlusive disease // American journal of ophthalmology. — 2003. — T. 136. — № 6. — C. 1136–1150. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(03\)00571-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(03)00571-3)
62. Călugăru D, Călugăru M. Management of the open angle glaucoma in patients with central/hemicentral retinal vein occlusions // Int. J. Ophthalmol. — 2019. — № 12 (3). — P. 436–441. <https://doi.org/10.18240/ijjo.2019.03.14>
63. Campochiaro P. A., Hackett S. F. Ocular neovascularization: a valuable model system // Oncogene. — 2003. — T. 22. — № 42. — C. 6537–6548. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206773>
64. Campochiaro P. A. et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: implication of VEGF as a critical stimulator // Molecular Therapy. — 2008. — T. 16. — № 4. — C. 791–799. <https://doi.org/10.1038/mt.2008.10>
65. Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis // Nature medicine. — 2000. — T. 6. — № 4. — C. 389–395. <https://doi.org/10.1038/74651>
66. Carreño E. et al. Cytokine and chemokine tear levels in patients with uveitis // Acta ophthalmologica. — 2017. — T. 95. — № 5. — C. e405–e414. <https://doi.org/10.1111/aos.13292>
67. Chen T. Y. et al. Risk factors for central retinal vein occlusion in young adults // European journal of ophthalmology. — 2021. — T. 31. — № 5. — C. 2546–2555. <https://doi.org/10.1177/1120672120960333>

68. Cho B. J. et al. Comparison of systemic conditions at diagnosis between central retinal vein occlusion and branch retinal vein occlusion // PloS one. – 2019. – T. 14. – №. 8. – C. e0220880. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220880>
69. Cortez A., Muxfeldt E. Monocyte chemoattractant protein-1 and hypertension: An overview // Hipertensión y Riesgo Vascular. — 2022. — T. 39. — № 1. — C. 14–23. <https://doi.org/10.1016/j.hipert.2021.11.003>
70. Cui W. et al. Comparison of the effect of intravitreal conbercept and ranibizumab on aqueous humor cytokines in central retinal vein occlusion-related macular edema // Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics. – 2021. – T. 37. – №. 1. – C. 52-59. <https://doi.org/10.1089/jop.2020.0035>
71. Curtis L. H. et al. Risks of mortality, myocardial infarction, bleeding, and stroke associated with therapies for age-related macular degeneration // Archives of ophthalmology. — 2010. — T. 128. — № 10. — C. 1273–1279. <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2010.223>
72. Davignon J., Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis // Circulation. — 2004. — T. 109. — № 23_suppl_1. — C. III-27–III-32. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000131515.03336.f8>
73. Demir, V., Dogru, M. T., Onaran, Z., Kandemir, H., & Alp, C. The comparison of the relationships about the presence of branch retinal vein occlusion and endothelial functions between diabetic and non-diabetic patients // Cardiovascular endocrinology & metabolism. — 2019. — №8(4). — P.109–114. <https://doi.org/10.1097/XCE.000000000000185>
74. Douglas D. J. et al. The association of central retinal artery occlusion and extracranial carotid artery disease // Annals of surgery. — 1988. — T. 208. — № 1. — C. 85. <https://doi.org/10.1097/00000658-198807000-00012>

75. Dumont D. J. et al. Cardiovascular failure in mouse embryos deficient in VEGF receptor-3 // *Science*. — 1998. — T. 282. — № 5390. — C. 946–949. <https://doi.org/10.1126/science.282.5390.946>
76. Dziedzic R. et al. High prevalence of thrombophilic risk factors in patients with central retinal artery occlusion // *Thrombosis Journal*. — 2023. — T. 21. — № 1. — C. 81. <https://doi.org/10.1186/s12959-023-00525-z>
77. El Alam S. et al. Inflammation in pulmonary hypertension and edema induced by hypobaric hypoxia exposure // *International journal of molecular sciences*. — 2022. — T. 23. — № 20. — C. 12656. <https://doi.org/10.3390/ijms232012656>
78. Elman M. J. et al. The Risk for Systemic Vascular Diseases and Mortals in Patients with Central Retinal Vein Occlusion // *Ophthalmology*. — 1990. — T. 97. — № 11. — C. 1543–1548. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(90\)32379-5](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(90)32379-5)
79. Elmiffen M. et al. Increased expression of angiogenic growth factors in age-related maculopathy // *British journal of ophthalmology*. — 1997. — T. 81. — № 2. — C. 154–162. <https://doi.org/10.1136/bjo.81.2.154>
80. Eye Disease Case-Control Study Group et al. Risk factors for central retinal vein occlusion // *Arch Ophthalmol*. — 1996. — T. 114. — C. 545.
81. Ferrara N., Gerber H. P., LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors // *Nature medicine*. — 2003. — T. 9. — № 6. — C. 669–676. <https://doi.org/10.1038/nm0603-669>
82. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in physiologic and pathologic angiogenesis: therapeutic implications // *Seminars in oncology*. — WB Saunders, 2002. — T. 29. — № 6. — C. 10–14. <https://doi.org/10.1053/sonc.2002.37264>
83. Finkelstein D. Retinal branch vein occlusion // *Retina* / ed. By S.J. Ryan. — 2 ed. — St. Louis: Mosby. — 1994. — P. 1386–1392.

84. Flammer J., Konieczka K., Flammer A. J. The primary vascular dysregulation syndrome: implications for eye diseases // EPMA Journal. — 2013. — T. 4. — C. 1–33. <https://doi.org/10.1186/1878-5085-4-14>
85. Frangieh G. T., Green W. R., Engel H. M. A histopathologic study of macular cysts and holes // Retina. — 1981. — T. 1. — № 4. — C. 311–336.
86. Gariano R.F., Gardner T.W. Retinal angiogenesis in development and disease. // Nature. — 2005. — V.438. — P. 960–966. <https://doi.org/10.1038/nature04482>
87. Gariano R. F. Cellular mechanisms in retinal vascular development // Progress in retinal and eye research. — 2003. — T. 22. — № 3. — C. 295–306. [https://doi.org/10.1016/s1350-9462\(02\)00062-9](https://doi.org/10.1016/s1350-9462(02)00062-9)
88. Glacet-Bernard A. et al. Optical coherence tomography angiography in retinal vein occlusion treated with dexamethasone implant: a new test for follow-up evaluation // European Journal of Ophthalmology. — 2016. — T. 26. — № 5. — C. 460–468. <https://doi.org/10.5301/ejo.5000829>
89. Granata F. et al. Signaling events involved in cytokine and chemokine production induced by secretory phospholipase A2 in human lung macrophages // European journal of immunology. — 2006. — T. 36. — № 7. — C. 1938–1950. <https://doi.org/10.1002/eji.200535567>
90. Guéant J. L. et al. Hyperhomocysteinemia in cardiovascular diseases: revisiting observational studies and clinical trials // Thrombosis and Haemostasis. — 2023. — T. 123. — № 03. — C. 270–282. <https://doi.org/10.1055/a-1952-1946>
91. Guieu R., Ruf J., Mottola G. Hyperhomocysteinemia and cardiovascular diseases // Annales de biologie clinique. — 2022. — T. 80. — № 1. <https://doi.org/10.1684/abc.2021.1694>
92. Gutman F. A., Zegarra H. Macular edema secondary to occlusion of the retinal veins // Survey of ophthalmology. — 1984. — T. 28. — C. 462–470.

93. Guymer R. H., Bird A. C., Hageman G. S. Cytoarchitecture of choroidal capillary endothelial cells // *Investigative ophthalmology & visual science*. — 2004. — T. 45. — № 6. — C. 1660–1666. <https://doi.org/10.1167/iovs.03-0913>
94. Hankey G. J., Eikelboom J. W. Homocysteine and vascular disease // *The lancet*. — 1999. — T. 354. — № 9176. — C. 407–413. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)11058-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)11058-9)
95. Haufschild T. et al. Increased endothelin-1 plasma level in young adults with retinal vascular occlusive diseases // *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. — 2004. — T. 221. — № 05. — C. 357–359. <https://doi.org/10.1055/s-2004-812813>
96. Hayreh S. S. Classification of central retinal vein occlusion // *Ophthalmology*. — 1983. — T. 90. — № 5. — C. 458–474. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(83\)34530-9](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(83)34530-9)
97. Hayreh S. S. et al. Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion // *American journal of ophthalmology*. — 2001. — T. 131. — № 1. — C. 61–77. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(00\)00709-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(00)00709-1)
98. Hayreh S. S. Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders // *Progress in retinal and eye research*. — 2005. — T. 24. — № 4. — C. 493–519. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2004.12.001>
99. Herrmann J., Lerman A. The endothelium: dysfunction and beyond // *Journal of Nuclear Cardiology*. — 2001. — T. 8. — C. 197-206. <https://doi.org/10.1067/mnc.2001.114148>
100. He S., Yao L., Li J. Role of MCP-1/CCR2 axis in renal fibrosis: Mechanisms and therapeutic targeting // *Medicine*. — 2023. — T. 102. — № 42. — C. e35613. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000035613>
101. Hong E. H. et al. Differential expression of aqueous humor microRNAs in central retinal vein occlusion and its association with matrix metalloproteinases: a

- pilot study // *Scientific Reports*. – 2022. – T. 12. – №. 1. – C. 16429.
<https://doi.org/10.1038/s41598-022-20834-z>
102. Hu P. et al. Expressions of HIF-1 α and MiR-210 in aqueous humor of patients with central retinal vein occlusion combined with macular edema // *Pakistan Journal of Medical Sciences*. — 2022. — T. 38. — № 5. — C. 1327.
<https://doi.org/10.12669/pjms.38.5.5092>
103. Hu P. et al. Expressions of HIF-1 α and MiR-210 in aqueous humor of patients with central retinal vein occlusion combined with macular edema // *Pakistan Journal of Medical Sciences*. – 2022. – T. 38. – №. 5. – C. 1327.
<https://doi.org/10.12669/pjms.38.5.5092>
104. Ishibashi T. et al. Expression of vascular endothelial growth factor in experimental choroidal neovascularization // *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*. — 1997. — T. 235. — C. 159–167.
<https://doi.org/10.1007/BF00941723>
105. Jalkh A. E. et al. Chronic macular edema in retinal branch vein occlusion: role of laser photocoagulation // *Annals of Ophthalmology*. — 1984. — T. 16. — № 6. — C. 526-532.
106. Jeltsch M. et al. Hyperplasia of lymphatic vessels in VEGF-C transgenic mice // *Science*. — 1997. — T. 276. — № 5317. — C. 1423–1425.
<https://doi.org/10.1126/science.276.5317.1423>
107. Jia S. N. et al. Chemokines in colon cancer progression // *Seminars in cancer biology*. — Academic Press, 2022. — T. 86. — C. 400–407.
<https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2022.02.007>
108. Kang J. W. et al. Correlation of microvascular structures on optical coherence tomography angiography with visual acuity in retinal vein occlusion // *Retina*. — 2017. — T. 37. — № 9. — C. 1700–1709.
<https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001403>

109. Kang M. H. et al. Morphometric characteristics of central retinal artery and vein endothelium in the normal human optic nerve head // *Investigative ophthalmology & visual science*. — 2011. — T. 52. — № 3. — C. 1359–1367. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-6366>
110. Kim J. et al. Retinal vein occlusion is associated with low blood high-density lipoprotein cholesterol: a nationwide cohort study // *American Journal of Ophthalmology*. — 2019. — T. 205. — C. 35–42. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2019.04.001>
111. Klein R. et al. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study // *Archives of ophthalmology*. — 2008. — T. 126. — № 4. — C. 513–518. <https://doi.org/10.1001/archophth.126.4.513>
112. Koizumi H. et al. Central retinal vein occlusion case-control study // *American journal of ophthalmology*. — 2007. — T. 144. — № 6. — C. 858–863. e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2007.07.036>
113. Koss M. J. et al. Comparison of cytokine levels from undiluted vitreous of untreated patients with retinal vein occlusion // *Acta ophthalmologica*. — 2012. — T. 90. — № 2. — C. e98–e103. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2011.02292.x>
114. Koss M. J. et al. Correlation from undiluted vitreous cytokines of untreated central retinal vein occlusion with spectral domain optical coherence tomography // *The open ophthalmology journal*. — 2013. — T. 7. — C. 11. <https://doi.org/10.2174/1874364101307010011>
115. Kotake O. et al. Comparing cytokine kinetics between ranibizumab and aflibercept in central retinal vein occlusion with macular edema // *Ophthalmic Research*. — 2019. — T. 61. — № 4. — C. 210–217. <https://doi.org/10.1159/000488494>
116. Kukk E. et al. VEGF-C receptor binding and pattern of expression with VEGFR-3 suggests a role in lymphatic vascular development // *Development*. —

1996. — T. 122. — № 12. — C. 3829–3837.
<https://doi.org/10.1242/dev.122.12.3829>
117. Lang G. E., Freissler K. Clinical and fluorescein angiography findings in patients with retinal vein occlusion. A unicenter study of 211 patients // *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. — 1992. — T. 201. — № 4. — C. 234–239.
<https://doi.org/10.1055/s-2008-1045901>
118. Li B. Y. et al. Role of interferons in diabetic retinopathy // *World Journal of Diabetes*. — 2021. — T. 12. — № 7. — C. 939. <https://doi.org/10.4239/wjd.v12.i7.939>
119. Lin Z. et al. CCL2: An important cytokine in normal and pathological pregnancies: A review // *Frontiers in Immunology*. — 2023. — T. 13. — C. 1053457. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1053457>
120. Lip P. L. et al. Abnormalities in haemorheological factors and lipoprotein (a) in retinal vascular occlusion: implications for increased vascular risk // *Eye*. — 1998. — T. 12. — № 2. — C. 245–251. <https://doi.org/10.1038/eye.1998.58>
121. Li R. et al. IFN- γ regulates retinal pigment epithelial fluid transport // *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. — 2009. — T. 297. — № 6. — C. C1452-C1465. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00255.2009>
122. Liu W. et al. Analysis of Cytokine Levels in Meibum and Clinical Correlations with Meibomian Gland Dysfunction // *Disease Markers*. — 2022. — T. 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/4259067>
123. Liu Y. et al. Role of MCP-1 as an inflammatory biomarker in nephropathy // *Frontiers in Immunology*. — 2024. — T. 14. — C. 1303076. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1303076>
124. MacMahon M. et al. A pilot study with simvastatin and folic acid/vitamin B12 in preparation for the Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) // *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD*. — 2000. — T. 10. — № 4. — C. 195–203.

125. Mallick R., Ylä-Herttuala S. Therapeutic potential of VEGF-B in coronary heart disease and heart failure: dream or vision? // *Cells*. — 2022. — T. 11. — № 24. — C. 4134. <https://doi.org/10.3390/cells11244134>
126. Marcinkowska A., Cisiecki S., Rozalski M. Platelet and thrombophilia-related risk factors of retinal vein occlusion // *Journal of Clinical Medicine*. — 2021. — T. 10. — № 14. — C. 3080. <https://doi.org/10.3390/jcm10143080>
127. Mashima A. et al. Anti-vascular endothelial growth factor agent reduces inflammation in macular edema with central retinal vein occlusion // *Journal of Inflammation*. — 2019. — T. 16. — C. 1-6. <https://doi.org/10.1186/s12950-019-0214-2>
128. Minaker S. A. et al. Changes in aqueous and vitreous inflammatory cytokine levels in retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis // *Journal of VitreoRetinal Diseases*. — 2020. — T. 4. — №. 1. — C. 36-64. <https://doi.org/10.1177/2474126419880391>
129. Muraoka Y., Tsujikawa A. Arteriovenous crossing associated with branch retinal vein occlusion // *Japanese Journal of Ophthalmology*. — 2019. — T. 63. — C. 353-364. <https://doi.org/10.1007/s10384-019-00676-5>
130. Noma H., Yasuda K., Shimura M. Cytokines and pathogenesis of central retinal vein occlusion // *Journal of clinical medicine*. — 2020. — T. 9. — №. 11. — C. 3457. <https://doi.org/10.3390/jcm9113457>
131. Noma H. et al. Aqueous humour levels of cytokines are correlated to vitreous levels and severity of macular oedema in branch retinal vein occlusion // *Eye*. — 2008. — T. 22. — № 1. — C. 42–48. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6702498>
132. Noma H. et al. Increase of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in the aqueous humour of patients with macular oedema and central retinal vein occlusion // *Acta ophthalmologica*. — 2010. — T. 88. — № 6. — C. 646–651. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2009.01524.x>

133. Noma H. et al. Pentraxin 3 and other inflammatory factors in central retinal vein occlusion and macular edema // *Retina*. — 2014. — T. 34. — № 2. — С. 352–359. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e3182993d74>
134. Noma H. et al. Relationship between retinal blood flow and cytokines in central retinal vein occlusion // *BMC ophthalmology*. — 2020. — T. 20. — С. 1-8. <https://doi.org/10.1186/s12886-020-01486-x>
135. Noma H. et al. Relationship between retinal blood flow and cytokines in central retinal vein occlusion // *BMC ophthalmology*. — 2020. — T. 20. — С. 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12886-020-01486-x>
136. Oh T. R. et al. Hypertension as a risk factor for retinal vein occlusion in menopausal women: A nationwide Korean population-based study // *Medicine*. — 2021. — T. 100. — № 43. — С. e27628. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027628>
137. Olofsson B. et al. Vascular endothelial growth factor B, a novel growth factor for endothelial cells // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. — 1996. — T. 93. — № 6. — С. 2576–2581. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.6.2576>
138. Orth D. H., Patz A. Retinal branch vein occlusion // *Survey of ophthalmology*. — 1978. — T. 22. — № 6. — С. 357–376. [https://doi.org/10.1016/0039-6257\(78\)90132-7](https://doi.org/10.1016/0039-6257(78)90132-7)
139. Paciullo F. et al. Role of increased lipoprotein (a) in retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis // *TH Open*. — 2021. — T. 5. — № 03. — С. e295–e302. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1732803>
140. Paques M. et al. Structural and hemodynamic analysis of the mouse retinal microcirculation // *Investigative ophthalmology & visual science*. — 2003. — T. 44. — № 11. — С. 4960–4967. <https://doi.org/10.1167/iovs.02-0738>
141. Park S. P., Ahn J. K., Mun G. H. Aqueous vascular endothelial growth factor levels are associated with serous macular detachment secondary to branch retinal

- vein occlusion // *Retina*. — 2010. — T. 30. — № 2. — C. 281–286.
<https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e3181b9f153>
142. Petrova T. V., Makinen T., Alitalo K. Signaling via vascular endothelial growth factor receptors // *Experimental cell research*. — 1999. — T. 253. — № 1. — C. 117–130. <https://doi.org/10.1006/excr.1999.4707>
143. Ponto, K. A., Scharrer, I., Binder, H., Korb, C., Rosner, A. K., Ehlers, T. O., Rieser, N., Grübel, N. C., Rossmann, H., Wild, P. S., Feltgen, N., Pfeiffer, N., & Mirshahi, A. Hypertension and multiple cardiovascular risk factors increase the risk for retinal vein occlusions: results from the Gutenberg Retinal Vein Occlusion Study // *Journal of hypertension*. — 2019. — № 7. — P. 1372–1383.
<https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002057>
144. Rath E. Z. et al. Risk factors for retinal vein occlusions: a case-control study // *Ophthalmology*. — 1992. — T. 99. — № 4. — C. 509–514.
[https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(92\)31940-2](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(92)31940-2)
145. Rehak J., Rehak M. Branch retinal vein occlusion: pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities // *Current eye research*. — 2008. — T. 33. — № 2. — C. 111–131. <https://doi.org/10.1080/02713680701851902>
146. Rehak M., Wiedemann P. Retinal vein thrombosis: pathogenesis and management // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. — 2010. — T. 8. — № 9. — C. 1886–1894. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03909.x>
147. Reichelt M. et al. Vascular endothelial growth factor-B and retinal vascular development in the mouse // *Clinical & experimental ophthalmology*. — 2003. — T. 31. — № 1. — C. 61–65. <https://doi.org/10.1046/j.1442-9071.2003.00602.x>
148. Reyes M. E., Barr C. C., Gamel J. W. Blood levels in macular cystoid spaces and their relationship to retinal vein obstruction // *Retina*. — 1994. — T. 14. — № 1. — C. 14–18. <https://doi.org/10.1097/00006982-199401000-00004>

149. Rezar-Dreindl S. et al. Effect of intravitreal dexamethasone implant on intraocular cytokines and chemokines in eyes with retinal vein occlusion // *Acta ophthalmologica*. — 2017. — T. 95. — № 2. — C. e119–e127. <https://doi.org/10.1111/aos.13152>
150. Robinson C. J., Stringer S. E. The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors // *Journal of cell science*. — 2001. — T. 114. — № 5. — C. 853–865. <https://doi.org/10.1242/jcs.114.5.853>
151. Rogers S. et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia // *Ophthalmology*. — 2010. — T. 117. — № 2. — C. 313–319. e1. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.07.017>
152. Rogers S. L. et al. Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review // *Ophthalmology*. — 2010. — T. 117. — № 6. — C. 1094–1101. e5. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.01.058>
153. Rotsos T. G., Moschos M. M. Cystoid macular edema // *Clinical ophthalmology*. — 2008. — T. 2. — № 4. — C. 919–930. <https://doi.org/10.2147/oph.s4033>
154. Schlingemann R. O., Van Hinsbergh V. W. M. Role of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in eye disease // *British journal of ophthalmology*. — 1997. — T. 81. — № 6. — C. 501–512. <https://doi.org/10.1136/bjo.81.6.501>
155. Schlingemann R. O., Witmer A. N. Treatment of retinal diseases with VEGF antagonists // *Progress in brain research*. — 2009. — T. 175. — C. 253–267. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(09\)17517-9](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(09)17517-9)
156. Shahsuvaryan M. L., Melkonyan A. K. Central retinal vein occlusion risk profile: a case-control study // *European journal of ophthalmology*. — 2003. — T. 13. — № 5. — C. 445–452. <https://doi.org/10.1177/112067210301300505>

157. Shepherd J. et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia // *New England Journal of Medicine*. — 1995. — T. 333. — № 20. — C. 1301–1308. <https://doi.org/10.1056/NEJM199511163332001>
158. Singh S., Anshita D., Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease // *International immunopharmacology*. — 2021. — T. 101. — C. 107598. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107598>
159. Song P. et al. Global epidemiology of retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis of prevalence, incidence, and risk factors // *Journal of global health*. — 2019. — T. 9. — № 1. <https://doi.org/10.7189/jogh.09.010427>
160. Sun C. et al. Aqueous inflammation and ischemia-related biomarkers in neovascular glaucoma with stable iris neovascularization // *Current Eye Research*. — 2020. — T. 45. — № 12. — C. 1504–1513. <https://doi.org/10.1080/02713683.2020.1762226>
161. Suzuki Y. et al. Expression profiles of cytokines and chemokines in vitreous fluid in diabetic retinopathy and central retinal vein occlusion // *Japanese journal of ophthalmology*. — 2011. — T. 55. — C. 256–263. <https://doi.org/10.1007/s10384-011-0004-8>
162. Suzuki Y. et al. Expression profiles of cytokines and chemokines in vitreous fluid in diabetic retinopathy and central retinal vein occlusion // *Japanese journal of ophthalmology*. — 2011. — T. 55. — C. 256–263. <https://doi.org/10.1007/s10384-011-0004-8>
163. Suzuma K. et al. Quantitative assessment of macular edema with retinal vein occlusion // *American journal of ophthalmology*. — 1998. — T. 126. — № 3. — C. 409–416. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(98\)00096-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(98)00096-8)
164. Szekanecz Z. et al. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression and soluble ICAM-1 (sICAM-1) production by cytokine-activated human aortic endothelial cells: a possible role for ICAM-1 and sICAM-1 in atherosclerotic

aortic aneurysms // *Clinical & Experimental Immunology*. — 1994. — T. 98. — № 2. — C. 337–343. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.1994.tb06147.x>

165. Tamai O. et al. Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans // *Circulation*. — 1997. — T. 95. — № 1. — C. 76–82. <https://doi.org/10.1161/01.cir.95.1.76>

166. Tanano I. et al. Impaired systemic vascular endothelial function in patients with branch retinal vein occlusion // *Current Eye Research*. — 2013. — T. 38. — № 1. — C. 114–118. <https://doi.org/10.3109/02713683.2012.738460>

167. Tang Y. et al. The development of risk factors and cytokines in retinal vein occlusion // *Frontiers in Medicine*. — 2022. — T. 9. — C. 910600. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.910600>

168. Tomida D. et al. Correlations between tear fluid and aqueous humor cytokine levels in bullous keratopathy // *The Ocular Surface*. — 2020. — T. 18. — № 4. — C. 801–807. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2020.06.010>

169. Topcu-Yilmaz P. et al. Determination of tear and serum inflammatory cytokines in patients with rosacea using multiplex bead technology // *Ocular Immunology and Inflammation*. — 2013. — T. 21. — № 5. — C. 351–359. <https://doi.org/10.3109/09273948.2013.795229>

170. Trovato Battagliola E. et al. Risk factors in central retinal vein occlusion: A multi-center case-control study conducted on the Italian population: Demographic, environmental, systemic, and ocular factors that increase the risk for major thrombotic events in the retinal venous system // *European journal of ophthalmology*. — 2022. — T. 32. — № 5. — C. 2801–2809. <https://doi.org/10.1177/112067212111064469>

171. Vine A. K. Hyperhomocysteinemia: a new risk factor for central retinal vein occlusion // *Transactions of the American Ophthalmological Society*. — 2000. — T. 98. — C. 493.

172. Vine A. K. Hyperhomocysteinemia: a risk factor for central retinal vein occlusion // *American journal of ophthalmology*. — 2000. — T. 129. — № 5. — C. 640–644. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(99\)00476-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(99)00476-6)
173. Viores S. A. et al. Upregulation of vascular endothelial growth factor in ischemic and non-ischemic human and experimental retinal disease // *Histology and histopathology*. — 1997. — V. 12. — №2. — P. 99–109.
174. Wang L. et al. MCP-1 targeting: Shutting off an engine for tumor development // *Oncology letters*. — 2022. — T. 23. — № 1. — C. 1–9. <https://doi.org/10.3892/ol.2021.13144>
175. Wang Y. et al. Diabetes mellitus as a risk factor for retinal vein occlusion: a meta-analysis // *Medicine*. — 2020. — T. 99. — № 9. — C. e19319. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019319>
176. Wang Y. X. et al. Ocular diseases and 10-year mortality: The Beijing Eye Study 2001/2011 // *Acta ophthalmologica*. — 2014. — T. 92. — № 6. — C. e424–e428. <https://doi.org/10.1111/aos.12370>
177. Wautier J. L., Wautier M. P. Molecular basis of erythrocyte adhesion to endothelial cells in diseases // *Clinical hemorheology and microcirculation*. — 2013. — T. 53. — № 1-2. — C. 11–21. <https://doi.org/10.3233/CH-2012-1572>
178. Wei Q. et al. Cytokine and chemokine profile changes in patients after intravitreal conbercept injection for center macular edema due to branch retinal vein occlusion // *American Journal of Translational Research*. — 2020. — T. 12. — №. 7. — C. 4001.
179. Williamson T. H., Rumley A., Lowe G. D. Blood viscosity, coagulation, and activated protein C resistance in central retinal vein occlusion: a population-controlled study // *British journal of ophthalmology*. — 1996. — T. 80. — № 3. — C. 203–208. <https://doi.org/10.1136/bjo.80.3.203>

180. Witmer A. N. et al. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease // *Progress in retinal and eye research*. — 2003. — T. 22. — № 1. — C. 1–29. [https://doi.org/10.1016/s1350-9462\(02\)00043-5](https://doi.org/10.1016/s1350-9462(02)00043-5)
181. Wu, MD K. K., Thiagarajan, MD P. Role of endothelium in thrombosis and hemostasis // *Annual review of medicine*. — 1996. — T. 47. — № 1. — C. 315–331. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.47.1.315>
182. Wu C. Y. et al. Research progress on the role and mechanism of endothelial dysfunction in hyperhomocysteine-induced atherosclerosis // *Sheng li xue bao*: [Acta Physiologica Sinica]. — 2023. — T. 75. — № 5. — C. 703–713.
183. Yi Q. Y. et al. Implication of inflammatory cytokines in the aqueous humour for management of macular diseases // *Acta Ophthalmologica*. — 2020. — T. 98. — №. 3. — C. e309-e315. <https://doi.org/10.1111/aos.14248>
184. Yong H. et al. The correlation between cytokine levels in the aqueous humor and the prognostic value of anti-vascular endothelial growth factor therapy for treating macular edema resulting from retinal vein occlusion // *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. — 2021. — T. 259. — C. 3243–3250. <https://doi.org/10.1007/s00417-021-05211-2>
185. Yoshimura T., Leonard E. J. Human monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) // *Chemotactic Cytokines: Biology of the Inflammatory Peptide Supergene Family*. — 1991. — C. 47–56. https://doi.org/10.1007/978-1-4684-6009-4_6
186. Yoshimura T. et al. Comprehensive analysis of inflammatory immune mediators in vitreoretinal diseases // *PloS one*. — 2009. — T. 4. — № 12. — C. e8158. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008158>
187. Yoshimura T. et al. The chemokine monocyte chemoattractant protein-1/CCL2 is a promoter of breast cancer metastasis // *Cellular & Molecular*

Immunology. — 2023. — T. 20. — № 7. — С. 714–738.

<https://doi.org/10.1038/s41423-023-01013-0>

188. Yuan D. et al. Mechanism of homocysteine-mediated endothelial injury and its consequences for atherosclerosis // *Frontiers in cardiovascular medicine*. — 2023. — T. 9. — С. 1109445. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1109445>

189. Zagzag D. et al. Expression of hypoxia-inducible factor 1 α in brain tumors: association with angiogenesis, invasion, and progression // *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. — 2000. — T. 88. — № 11. — С. 2606–2618.

190. Zhang J. Biomarkers of endothelial activation and dysfunction in cardiovascular diseases // *Reviews in cardiovascular medicine*. — 2022. — T. 23. — № 2. — С. 73. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2302073>

191. Zhou Y. et al. Increased intraocular inflammation in retinal vein occlusion is independent of circulating immune mediators and is involved in retinal oedema // *Frontiers in Neuroscience*. — 2023. — T. 17. — С. 1186025. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1186025>