Сосудистый эндотелиальный фактор роста в жидкости передней камеры глаза у больных диабетической ретинопатией, катарактой и неоваскулярной глаукомой

Кузьмин А.Г., Липатов Д.В., Чистяков Т.А., Смирнова О.М., Арбузова М.И., Ильин А.В., Шестакова М.В.

ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва (директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Цель. *Изучение роли эндотелиального сосудистого фактора роста (VEGF-A) в жидкости передней камеры глаза (ПКГ) в прогрессировании диабетической ретинопатии (ДР) и исходе катарактальной хирургии.*
Материалы и методы. В исследование были включены 120 больных сахарным диабетом (СД), прооперированные по поводу катаракты, и 16 – в связи с неоваскулярной глаукомой (НГ) в результате ДР (в группу сравнения вошли 22 больных без СД). У всех больных было определено содержание VEGF-A и глюкозы в жидкости ПКГ, отобранной до оперативного лечения.
Результаты. *Группы больных СД по содержанию глюкозы в жидкости ПКГ, гликемии натощак в день операции и по уровню гликированного гемоглобина не различались, за исключением группы больных СД без ДР. Содержание VEGF-A в жидкости ПКГ больных СД возрастало в группах с более тяжелыми стадиями ДР. Значение VEGF-A в ПКГ у больных СД без ДР было наименьшим 22,75 пг/мл [10,78; 63,36], а при СД и ПДР достигало 336,6 пг/мл [232,3; 410,74] (p<0,0001). По мере дальнейшего прогрессирования ДР уровень VEGF-A возрастал, и у больных СД и НГ составил 1634,01 пг/мл [610,69; 2657,33], это было в 17 раз выше по сравнению с группой контроля. У больных с тяжелыми стадиями ДР острота зрения в отдаленном периоде постепенно ухудшалась и через 12 мес. снижалась до дооперационных значений. В группе больных СД по истечении 12 мес. развитие НГ выявлено в 7,6% случаев, в 40% – была проведена ЛКС в связи с тяжелыми формами ДР, и только у 52,4% послеоперационный период протекал без осложнений.*
Заключение. *Значимый вклад в развитие НГ после удаления катаракты оказало высокое содержание VEGF-A в жидкости ПКГ (выше 137,4 пг/мл), увеличивая риск развития НГ в 9,62-12,3 раза.*
Ключевые слова: *сосудистый эндотелиальный фактор роста, VEGF, диабетическая ретинопатия, катаракта, катарактальная хирургия*

Vascular endothelial growth factor in the fluid of the anterior chamber of the eye in patients with diabetic retinopathy, cataract and neovascular glaucoma

Kuz'min A.G., Lipatov D.V., Chistyakova T.A., Smirnova O.M., Arbuzova M.I., Ilyin A.V., Shestakova M.V.
Endocrinological Research Centre, Moscow

Aim. *To study the role of vascular endothelial growth factor (VEGF-A) in the fluid of the anterior chamber of the eye (ACE) in the evolvement of diabetic retinopathy (DR) and the outcome of cataract surgery.*
Materials and methods. *The study included 120 patients with diabetes mellitus (DM) operated for the removal of cataract. 16 patients received treatment for DR-related neovascular glaucoma (NG). The control group comprised 22 subjects without DM. VEGF-A and glucose levels were measured in the ACE fluid prior to surgery.*
Results. *Patients with DM were not significantly different in terms of VEGF-A, fasting glucose, and HbA1c levels on the day of surgery excepting DM patients without DR. VEGF-A and glucose levels in AEG increased in proportion to DR severity. VEGF-A concentration was minimal in the absence of DR (22.75 pg/ml [10.78; 63.36]) and amounted to 336.6 pg/ml [232.3; 410.74] in patients with DM and DR (P<0.0001). In DM combined with NG the VEGF-A level increased to 1634.01 pg/ml [610.69; 2657.33] (17 times the level in control subjects). Visual acuity in the late postoperative period gradually decreased to the preoperative values 12 months after surgery for severe DR. Thereafter, 7.6% of the patients developed NG. 40% of the patients were treated by retinal laser coagulation; postoperative complications were absent only in 52.4% of the cases.*
Conclusion. *High VEGF-A level in the ACE fluid (above 137.4 pg/ml) greatly contributes to the development of NG after removal of cataract and increases 9.62-12.3 times the risk of NG.*
Key words: *vascular endothelial growth factor (VEGF-A), diabetic retinopathy, cataract, cataract surgery*

Введение

Осложнения сахарного диабета (СД) со стороны органов зрения остаются важной проблемой современного здравоохранения. Несмотря на прогресс в изучении причин и разработку терапевтических мер, диабетическая ретинопатия (ДР) остается ведущей причиной слепоты среди молодых людей, больных СД, а среди общей популяции она в 5% случаев приводит к резкому снижению зрения [1]. Хроническая гипергликемия, приводящая к активации сорбитолового шунта, окислительному повреждению, накоплению конечных продуктов гликирования, нарушению микроциркуляции, гиперкоагуляции, повышенной сосудистой проницаемости, эндотелиальной дисфункции, активации апоптоза и др., является причиной развития ДР [2, 3, 4]. Как показали многоцентровые клинические исследования, эффективность профилактических мер, направленных в первую очередь на достижение компенсации диабета, достигает 75% снижения риска потери зрения [5]. Но при возникновении ДР ее обратное развитие, как правило, невозможно. Накопление патобиохимических и патофизиологических изменений, приводящих к повреждению сетчатки, ее гипоперфузии и ишемии, в конечном итоге запускают активацию продукции цитокинов и факторов роста [6, 7, 8]. Ключевым фактором роста, опосредующим сосудистую проницаемость и неоваскуляризацию, является сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor, VEGF), изоформа А которого наиболее активна и обладает множеством эффектов [9]. В ответ на гипоксическое повреж-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика групп пациентов в соответствии со стадией ДР							
Показатель	нет СД	СД нет ДР	СД и НПДР	СД и ППДР	СД и ПДР	СД и НГ	Критерий достоверности
Количество прооперированных глаз, n	27	13	61	62	27	17	
Возраст пациентов в группе, лет#	71 [65; 77]	59 [52; 62]	68 [59; 74]	69 [57; 73]	68 [61; 70]	60 [53; 65]	p=0,0081
Длительность СД, лет#	-	6 [5; 22]	11 [8; 17]	17,5 [12; 22]	16 [14; 21]	12,5 [6,5; 20,5]	p=0,021
HbA_{1c}#, %	-	6,3 [5,9; 7,0]	8,1 [7,4; 9,6]	7,6 [6,8; 8,6]	8,0 [7,4; 8,8]	7,8 [7,4; 8,9]	*p=0,0016
Острота зрения до операции##	0,24 [0,13; 0,36]	0,33 [0,14; 0,52]	0,24 [0,17; 0,32]	0,18 [0,12; 0,24]	0,29 [0,13; 0,44]	<0,01	**p=0,31
Проведена ЛКС в анамнезе###		0	0	45,2	61,1	43,8	
Сопутствующая глаукома###	4,2	11,1	17,1	14,3	16,7	-	
###Наличие сопутствующих заболеваний и осложнений СД (%)							
а) микроальбуминурия/протеинурия	-	11,1	22	45,2	77,8	56,3	
б) ХПН		0	14,6	35,7	27,8	50	
в) АГ	16,7	55,6	85,4	97,7	100	100	
г) СН	8,7	22,2	26,8	30	38,9	25	
СКФ, мл/мин (по формуле Кокрофта-Голта)##	81,8 [62,1; 92,0]	73,3 [63,4; 80,3]	79,2 [61,9; 105,1]	56 [43,2; 81,0]	63,8 [54,7; 81,5]	55,4 [32,6; 70,3]	*p=0,0316
#Анализ жидкости ПКГ							
а) глюкоза, ммоль/л	2,45 [2,07; 2,91]	3,08 [2,9; 3,26]	3,14 [2,14; 3,79]	3,03 [2,57; 4,71]	4,51 [3,27; 6,32]	4,85 [4,6; 5,9]	*p=0,027
б) VEGF-A, пг/мл	95,07 [60,92; 129,22]	22,75 [10,78; 63,36]	52,5 [44,52; 88,95]	75,84 [71,7; 123,58]	336,6 [232,3; 410,74]	1634,01 [610,69; 2657,33]	***p<0,001

#Данные представлены в виде: Med [25; 75]; ##данные представлены в виде Med [95%CI]; ###данные представлены в виде массовой доли в группе (%).
* Сравнение проводилось с использованием критерия Краскела-Уоллиса только среди групп больных СД.
** Сравнение проводилось с использованием критерия Краскела-Уоллиса для групп с СД и без СД, подвергшихся удалению катаракты.
*** Сравнение проводилось с использованием критерия Краскела-Уоллиса для всех групп пациентов.

дение именно клетки сетчатки (ретинальный пигментный эпителий, перициты и астроциты) активно синтезируют VEGF, который в дальнейшем приводит к ее отеку и неоваскуляризации. Установлено, что в структурах глаза больных СД и ДР повышено содержание VEGF, уровень которого снижается после проведения лазерной коагуляции сетчатки (ЛКС). К настоящему времени завершены II фазы многоцентровых клинических исследований [10, 11] эффективности применения ингибиторов VEGF в лечении возрастной макулярной дистрофии, показавшие хорошую эффективность и относительную безопасность. Сейчас эти препараты проходят II-III фазы клинических испытаний у больных СД.

С другой стороны, VEGF опосредует нормальные физиологические процессы (репарацию и заживление ран, обеспечение выживаемости клеток, нормальное течение беременности, гломерулогенез, вазодилатацию и др.), подавление которых может привести к серьезным нежелательным реакциям, особенно у больных СД [12].

В связи с этим целью данного исследования стало изучение содержания VEGF-A в жидкости передней камеры глаза (ПКГ) в прогрессировании ДР и исходе катарактальной хирургии.

Материалы и методы

Данное исследование представляло собой одномоментное поперечное исследование, изучающее содержание VEGF-A и глюкозы в ПКГ у больных СД с катарактой и неоваскулярной глаукомой (НГ), с наблюдением за больными после удаления катаракты в течение 12 мес.

За период с 2007 по 2009 гг. в отделении Диабетической ретинопатии и офтальмохирургии были прооперированы 120 больных СД по поводу катаракты и 16 – в связи с НГ, развившейся вследствие ДР. В группу сравнения вошли 22 больных без СД. У всех больных было определено содержание VEGF-A и глюкозы в жидкости ПКГ, отобранной до оперативного лечения. Образцы были отцентрифугированы, отделены от осадка и сохранялись при -20° С. Уровень VEGF-A определялся иммуноферментным методом ELISA, уровень глюкозы – глюкозооксидантным методом. Пациенты были обследованы до операции и непосредственно после, проводилось наблюдение в течение 12 мес. после операции для оценки отдаленного результата зрительной функции. Пациенты с СД в соответствии с верифицированной стадией ДР при обследовании непосредственно после удаления катаракты были разделены на группы. Стадия ДР определялась в соответствии с классификацией ВОЗ (1999 г.): непролиферативная (НПДР), препролиферативная (ППДР) и пролиферавтиная (ПДР) (табл. 1).

По завершении периода наблюдения оценивались: стадия ДР, острота зрения и фиксировались осложнения.

Статистический анализ

Описательные статистические данные представлены в виде: Med [25; 75], где Med – медиана, [25; 75] – 25-я и 75-я квартиль, и в виде массовой доли (%) для показателей распространенности. Данные остроты зрения представлены в виде: Med [95%CI], где Med – медиана, [95%CI] – границы доверительного интер-

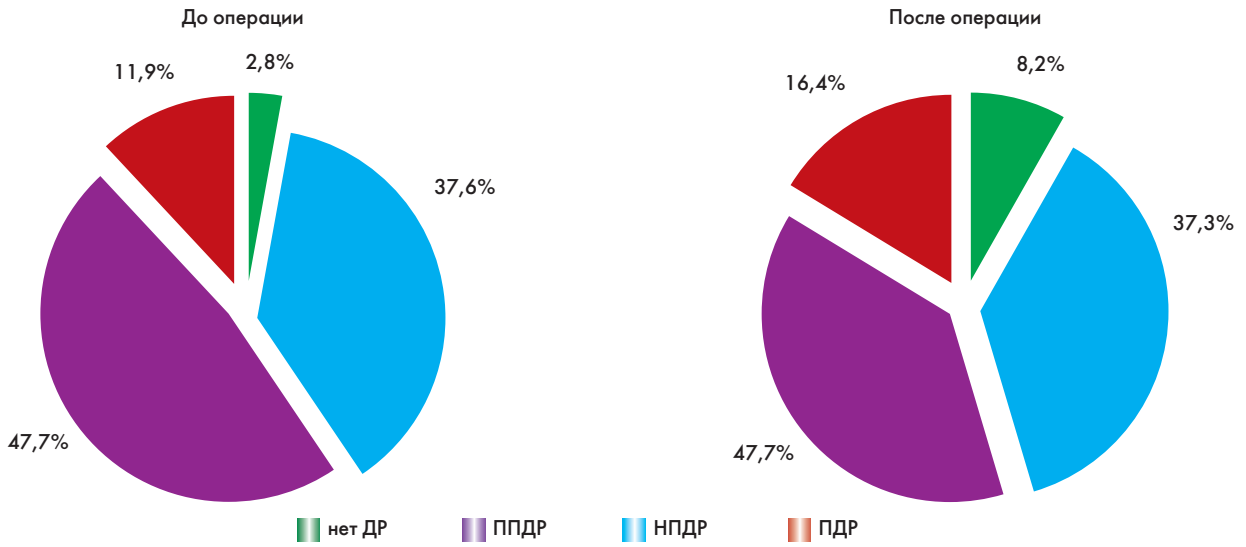

Рис. 1. Распределение ДР у прооперированных больных СД и катарактой по данным пред- и послеоперационного обследования

вала (95%). Для сравнения более двух несвязанных групп проводился тест Краскела-Уоллиса, а затем использовалось попарное сравнение групп с использованием критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. Для сравнения качественных признаков и оценки таблиц сопряженности использовался критерий χ^2 (хи-квадрат). Для сравнения связанных групп использовался критерий Вилкоксона. Корреляционный анализ проводился с использованием рангового критерия Спирмена. Для выявления факторов риска в группах наблюдения по окончании проспективного этапа проводился расчет риска (IR), разницы рисков (RD), относительного риска (RR) и отношение шансов (OR) наступления конечной точки по таблицам сопряженности. По результатам проспективного наблюдения строилась кривая проявляемости (кривая Каплана-Мейера), анализ достоверности разности проводился с применением регрессионной модели Кокса пропорциональной опасности.

Критический уровень значимости (p) для проверки статистических гипотез принимался равным менее 0,05.

Результаты

Распространенность ДР среди прооперированных больных СД и катарактой представлена на рисунке 1. По данным послеоперационного обследования, в 8,2% случаев признаков ДР выявлено не было, НПДР была в 37,7%, ППДР выявлена в 38,2% случаев и ПДР была в 16,4% случаев. Выявляемость ПДР после операции была выше на 4,5%, при этом только в 50% ПДР до операции была диагностирована верно.

Содержание глюкозы в жидкости ПКГ

Группы больных СД по содержанию глюкозы в жидкости ПКГ и гликемии натощак в день операции не различались. Однако имеется небольшое повышение медианы глюкозы в жидкости ПКГ в группах с тяжелыми формами ДР (от 3,08 у больных без ДР до 4,85 у больных СД с НГ). Имеется прямопропорциональная зависимость между уровнем глюкозы в жидкости ПКГ и гликемией (R=0,49, p<0,001) (табл. 1). Группы больных СД также не различались по уровню HbA_{1c}, за исключением группы больных СД без ДР (p<0,001) (больные из этой группы были максимально компенсированы по СД, также они имели наименьшие значения гликемии и уровня глюкозы в жидкости ПКГ).

Содержание VEGF-A в жидкости ПКГ

Содержание VEGF-A в жидкости ПКГ больных СД возрастало в группах с более тяжелыми стадиями ДР. Значения VEGF-A в ПКГ у больных СД без ДР было наименьшим – 22,75 пг/мл [10,78; 63,36], что было даже ниже, чем в группе сравнения (у больных без СД – 95,07 пг/мл [60,92; 129,22]), различия были статистически значимыми, p=0,008. Среди больных СД в группах с более тяжелой стадией ДР было выявлено большее содержание VEGF-A в жидкости ПКГ: при НПДР – 52,5 пг/мл [44,52; 88,95], при ППДР – 75,84 пг/мл [71,7; 123,58] (различия по сравнению с группой СД без ДР достоверны, p=0,007) и при ПДР достигало 336,6 пг/мл [232,3; 410,74] (p<0,0001). Таким образом, в группе больных СД и ПДР содержание VEGF-A в жидкости ПКГ было в 3 раза больше по сравнению с контрольной группой и в 15 раз выше, чем в группе больных СД без ДР (рис. 2). Интересно, что уровень VEGF-A в ПКГ по мере дальнейшего прогрессирования ДР также возрастает; так, у больных СД и НГ (терминальной стадией ДР) составил 1634,01 пг/мл [610,69; 2657,33] и превышал уровень больных СД и ПДР в 4,8 раза и уровень в группе контроля – в 17 раз (различия статистически достоверны по сравнению со всеми группами).

При проведении корреляционного анализа выявлено, что уровень VEGF-A ассоциирован с тяжестью ДР (R=0,59, p<0,001). Но не было выявлено корреляций между содержанием VEGF-A в жидкости ПКГ и наличием осложнений СД (диабетической нефропатии (ДН), хронической почечной недостаточности (ХПН)) и соматической патологией (артериальной гипертензией (АГ), сердечной недостаточности (СН), снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ)) и уровнем HbA_{1c}.

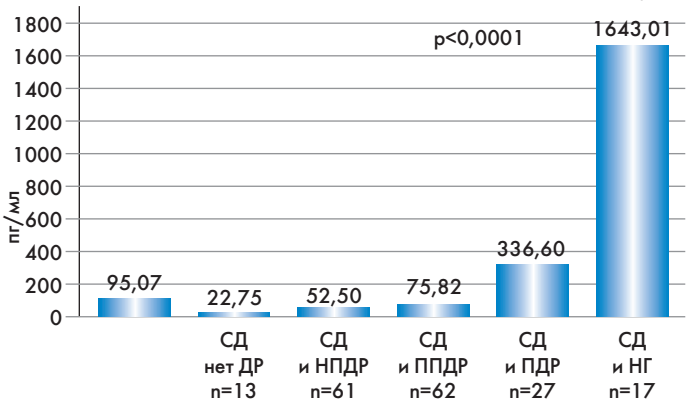

Рис. 2. Медиана уровня VEGF-A в жидкости ПКГ у прооперированных пациентов (пг/мл) в зависимости от выраженности ДР

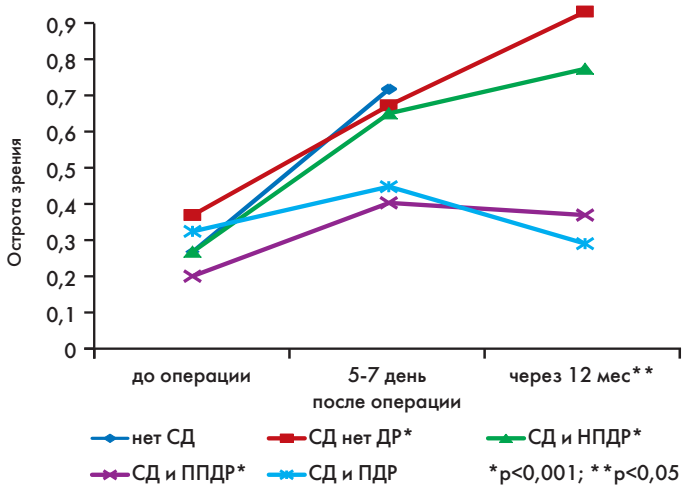

Рис. 3. Динамика остроты зрения у пациентов, прооперированных по поводу катаракты

Зрительная функция у больных с катарактой

При анализе зрительной функции у прооперированных больных СД и катарактой после операции и в отдаленном периоде выявлено, что наилучшие результаты получены в группах больных с менее выраженными стадиями ДР (p<0,001). Острота зрения до операции во всех группах больных статистически не различалась. Послеоперационная острота зрения в группах больных СД без ДР, с НПДР и ППДР статистически значимо возрастала после операции и сохранялась высокой в течение 12 мес. (p<0,05). При этом у больных с тяжелыми стадиями ДР острота зрения в отдаленном периоде постепенно ухудшалась и через 12 мес. снижалась до дооперационных значений (рис. 3).

Анализ исходов катарактальной хирургии

В литературе обсуждается вопрос о высоком риске осложнений после катарактальной хирургии у больных СД. Поэтому в течение 12 месяцев мы наблюдали за прооперированными по поводу катаракты пациентами с СД; оценивалась острота зрения, уточнялась стадия ДР и отслеживались возникающие осложнения. По результатам периода наблюдения была построена кривая проявляемости (кривая Каплана-Мейера): за исходы наблюдения были приняты: снижение остроты зрения более чем на 0,2; потеря зрения; развитие НГ (или рубеоза радужки). Пациенты, которым проводилась ЛКС (при сохранной остроте зрения), «потерявшиеся» больные и больные, которым требовалось оперативное лечение на глазах по иным показаниям, нежели исходы наблюдения, не цензурировались (не учитывались как пациенты, утратившие зрение). Как видно на рисунке 4, частота потерь зрения была выше у пациентов с исходно высоким содержанием VEGF-A в жидкости ПКГ. Наиболее часто эти эпизоды были зафиксированы в промежутке от 3 до 5 месяцев. Больные СД, у которых был самый высокий уровень VEGF-A в жидкости ПКГ (25% всей выборки пациентов с самым высокими значениями VEGF-A в ПКГ, выше верхней квартили или Q75, т.е. выше 137,4 пг/мл), через 12 мес. утратили зрение в 25% случаев, а в группе больных с уровнем VEGF-A менее 137,4 пг/мл – только в 8-9%. Данные различия были статистически значимыми при использовании регрессионной модели пропорциональной опасности Кокса (p=0,016).

В группе наблюдения в целом по истечении 12 мес. развитие НГ выявлено в 7,6% случаев, в 40% – была проведена ЛКС в связи с тяжелыми формами ДР и только у 52,4% послеоперационный период протекал без осложнений.

Для оценки рисков развития НГ у больных СД после операции по поводу катаракты проведен дисперсионный анализ с оценкой вклада каждого фактора (табл. 2). Вся выборка была разделена в зависимости от наличия изучаемого фактора, и для

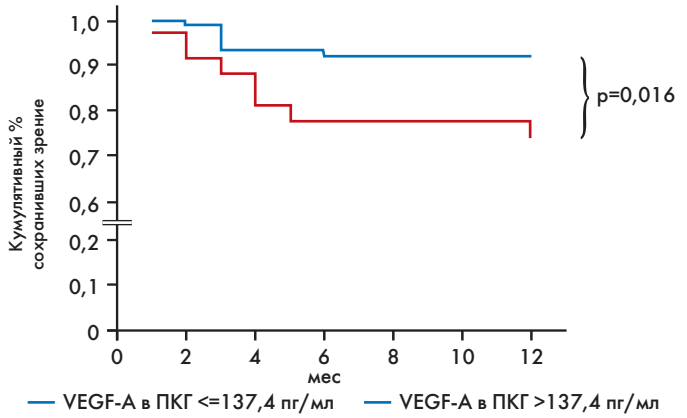

Рис. 4. Процент больных СД, сохранивших послеоперационную остроту зрения через 12 мес. (кривая Каплана-Мейера), в зависимости от содержания VEGF-A в жидкости ПКГ

каждой были рассчитаны показатели риска. Больные, которые имели высокое содержание VEGF-A в жидкости ПКГ более 137,4 пг/мл, имели относительный риск 9,62 и отношение шансов появления НГ = 12,3, т.е. риск возникновения НГ в послеоперационном периоде в 9,62-12,3 раза был выше (различия были статистически достоверны). Больные с низкой СКФ (ниже 60 мл/мин) имели риск в 5,9-7 раз больший, чем больные со СКФ выше 60 мл/мин (p=0,009). Другие факторы риска (такие как наличие сопутствующей открытоугольной глаукомы, ЛКС в анамнезе, HbA_{1c} выше 7,5%, высокие значения АГ, наличие микроальбуминурии или протеинурии) также увеличивали риск возникновения НГ от 1,65 до 3,5 раз, но эти различия не достигали статистически значимого уровня.

Обсуждение

Коморбидность ДР и катаракты ухудшает зрительный прогноз у больных СД и затрудняет проведение терапевтических мероприятий. Как показано в данном исследовании, помутнение хрусталика мешает точной и своевременной верификации стадии ДР, так например, ПДР правильно верифицируется только в 50% случаев.

Гипергликемия, безусловно, является пусковым механизмом развития ДР и в ассоциации с другими патофизиологическими механизмами приводит к прогрессированию ретинопатии. В настоящем исследовании мы не нашли различий уровня глюкозы в жидкости ПКГ, гликемии и уровня HbA_{1c} у больных с разными стадиями ДР, за исключением больных СД без ДР, у которых были наименьшие значения уровня глюкозы в ПКГ и HbA_{1c} (различия по HbA_{1c} были статистически значимыми). Это может быть объяснено тем, что максимальная компенсация

Таблица 2

Таблица расчета риска (I_R), разницы рисков (RD), относительного риска (RR) и отношения шансов (OR) развития НГ у больных СД после удаления катаракты

Показатель	$I_{R\ НГ}$ (%)	$RD_{НГ}$ (%)	$RR_{НГ}$	ОРНГ	$\chi^2_{НГ}$
VEGF-A>137,4 пг/мл	25	22,4	9,62	12,3	p=0,0004
HbA_{1c}>7,5%	8,3	5,9	3,5	4,8	p=0,12
Наличие открытоугольной глаукомы	17,6	11,9	3,09	3,6	p=0,09
ЛКС в анамнезе	10,7	4,2	1,65	1,6	p=0,58
Стадия АГ II-III	9,1	4,1	1,82	1,8	p=0,58
Микроальбуминурия/протеинурия	12,8	8,3	2,8	3,1	p=0,12
СКФ менее 60 мл/мин	17	14,1	5,9	7,0	p=0,009

углеводного обмена предотвращает появление признаков ДР, но если ДР уже развилась, то показатели состояния углеводного обмена уже не коррелируют в полной мере со степенью выраженности ДР.

В то время как содержание VEGF-A в жидкости ПКГ отражало степень тяжести ДР, группы больных СД статистически достоверно отличались друг от друга по содержанию VEGF-A. По мере прогрессирования ДР содержание этого фактора возрастало, достигая 16-кратного увеличения по сравнению с больными без СД и 65-кратного – по сравнению с больными СД без ДР.

Соответственно, содержание VEGF-A ассоциировано с тяжестью ДР. Более того, в течение 12 мес. периода наблюдения за прооперированными больными СД нами выявлено повышение относительного риска и отношения шансов возникновения шансов осложнений в связи с прогрессированием ДР в группах больных с высоким содержанием VEGF-A выше верхней квартили при анализе всей выборки (выше 137,4 пг/мл). Так, в отношении развития НГ (и рубеоза радужки) после удаления катаракты RR составил 9,62, а OR – 12,3. Это свидетельствует о весомой прогностической роли уровня VEGF-A выше 137,4 пг/мл в отношении появления осложнений, а также сроков их наступления. Также значительно увеличивала риск развития НГ в послеоперационном периоде низкая СКФ – менее 60 мил/мин – в 5,9-7,0 раза.

Больной СД в большинстве случаев полиморбиден и зачастую эффективность проводимого лечения оказывается сниженной; согласно литературным данным, при СД осложнения возникают чаще. В связи с этим больной СД требует особого внимания в отношении развития нежелательных явлений, максимальной компенсации диабета, основных метаболических показателей и сопутствующей патологии.

Заключение

Несомненно ключевое значение VEGF-A в развитии и прогрессировании ДР. В нашем исследовании мы выявили, что его содержание повышается по мере прогрессирования ДР. С другой стороны, он может иметь прогностическую роль в оценке возможного риска дальнейшего прогрессирования неоваскуляризации у больных СД. Таким образом, применение терапевтических методов, направленных на регуляцию VEGF-A у больных СД при ДР, может оказаться высокоэффективным, а в определенных ситуациях крайне необходимым.

Литература

1. World Health Organization. Sight test and glasses could dramatically improve the lives of 150 million people with poor vision // Press release, 11 October 2006. http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2006/pr55/en/index.html.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Миленькая Т.М. Сахарный диабет: ретинопатия, нефропатия. – М., 2001. – 161 с.
3. Dagher Z., Park Y.S., Asnaghi V. et al. Studies of rat and human retinas predict a role for the polyol pathway in human diabetic retinopathy // Diabetes. – 2004. – Vol. 53. – P. 2404–2411.
4. Pournaras C.J., Rungger-Brändle E., Riva C.E., Hardarson S.H., Stefansson E. Regulation of retinal blood flow in health and disease // Prog. Retin. Eye. Res. – 2008. –Vol. 27(3). – P. 284–330.
5. The diabetes control and complications trial research group. The affect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. – 1993. – Vol. 329. – P. 977–986.
6. Шестакова М.В., Северина А.С. Эндотелиальная дисфункция, система ангиогенеза и система гемостаза при сахарном диабете. Руководство для врачей. – М., 2005. – 54 с.
7. Aiello L.P., Northrup J.M., Keyt B.A., Takagi H., Iwamoto M.A. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells // Arch. Ophthalmol. – 1995. Vol. 113. – P. 1538–1544.
8. Simó R., Carrasco E., García-Ramírez M., Hernández C. Angiogenic and antiangiogenic factors in proliferative diabetic retinopathy // Curr. Diabetes. Rev. – 2006. – Vol. 2(1). – P. 71–98.
9. Robert S. Kerbel. Tumor angiogenesis // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 2039–2049.
10. Gragoudas E.S., Adamis A.P., Cunningham E.T., Feinsod M., Guyer D.R. Pegaptamib for neovascular age-related macular degeneration // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 351. – P. 2805–2816.
11. Rosenfeld P.J., Brown D.M., Heier J.S., Boyer D.S., Kaiser P.K., Chung C.Y., Kim R.Y. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 355. – P. 1419–1431.
12. Смирнова О.М., Кузьмин А.Г., Липатов Д.В., Шестакова М.В. Перспективы лечения ДР: воздействие на фактор роста эндотелия (обзор литературы) // Сахарный диабет – 2009. – Т. 2 – С. 33–38.

Кузьмин Анатолий Геннадьевич аспирант ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
E-mail: akuzmin2002@yandex.ru
Липатов Дмитрий Валентинович заведующий отделением диабетической ретинопатии и офтальмохирургии, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
Чистяков Тимофей Александрович научный сотрудник отделения диабетической ретинопатии и офтальмохирургии, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
Смирнова Ольга Михайловна д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
Арбузова Маргарита Ивановна к.м.н., ведущий научный сотрудник, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
Ильин Александр Викторович заведующий лабораторией клинической биохимии, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
Шестакова Марина Владимировна д.м.н., профессор, директор Института диабета ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва