

Иммунологические аспекты макулярного отека после хирургии катаракты у больных сахарным диабетом

М.А. Фролов¹Д.В. Липатов^{1,2}И.А. Башина¹А.М. Фролов¹Е.С. Беляева¹

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
ул. Бакинская, 26, Москва, 115516, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Дмитрия Ульянова, 11, Москва, 117036, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2018;15(4):463–469

Цитокины представляют собой полипептиды, синтезируемые практически всеми клетками организма. Они играют ключевую роль в формировании и регулировании защитных реакций. Попытки исследователей найти предикторы развития экссудативно-воспалительной реакции после оперативного вмешательства привели к более детальному изучению иммунологического статуса. Известно, что нарушение баланса про- и противовоспалительных цитокинов приводит к нарушению гематоофтальмического барьера, что способствует усилению воспалительной реакции. Особый интерес представляют пациенты с сахарным диабетом в связи с исходно имеющимся повреждением гематоофтальмического барьера. В статье рассмотрены эпидемиология, патогенез и возможные методы профилактики послеоперационного кистозного макулярного отека, представлены научные работы, описывающие изменение локального цитокинового профиля у пациентов с сахарным диабетом, определена зависимость данных изменений от наличия той или иной стадии диабетической ретинопатии. Показаны возможности мультиплексного анализа, освещены особенности отдельных цитокинов и ангиогенных факторов, выделены цитокины, участвующие в формировании макулярного отека после хирургии катаракты. Исследование роли цитокинов в развитии офтальмопатологии привело к созданию нового направления патогенетически ориентированной терапии глазных болезней, это определяет важность дальнейшего изучения цитокинового статуса пациентов с макулярным отеком после фантоэмульсификации катаракты для поиска возможных вариантов лечения.

Ключевые слова: цитокины, сахарный диабет, катаракта, кистозный макулярный отек, диабетический макулярный отек

Для цитирования: Фролов М.А., Липатов Д.В., Башина И.А., Фролов А.М., Беляева Е.С. Иммунологические аспекты макулярного отека после хирургии катаракты у больных сахарным диабетом. *Офтальмология*. 2018;15(4):463–469. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-4-463-469>

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует



Immunological Aspects of Macular Edema after Cataract Surgery in Patients with Diabetes Mellitus

M.A. Frolov¹, D.V. Lipatov^{1, 2}, I.A. Bashina¹, A.M. Frolov¹, E.S. Belyaeva¹

¹ Peoples Friendship University of Russia
Bakinskaya str., 26, Moscow, 115516, Russia

² Endocrinology Research Centre
Dmitriya Ulyanova str., 11, Moscow, 117036, Russia

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2018;15(4):463–469

Cytokines are polypeptides which are produced by a broad range of cells of the body. They play a key role in the formation and regulation of protective reactions. The researchers attempt to find predictors for the development of exudative-inflammatory reaction after surgery. It led to study of the eyes immunological status. It is known that a change of the pro- and anti-inflammatory cytokines balance leads to the blood-ocular barrier dysfunction that increases the inflammatory reaction. It is interesting the blood-ocular barrier has already damaged in diabetic patients. The paper examines the epidemiology, pathogenesis and possible methods of prevention the postoperative cystoid macular edema, presents investigations describing the change in the local cytokine status in patients with diabetes and the association between cytokines concentrations and the severity of diabetic retinopathy. The manuscript has shown possibilities of multiplex analysis, emphasized the features of individual cytokines and angiogenic factors, highlighted cytokines as predictors of macular edema after cataract surgery. The study of the cytokines role in the development of ophthalmic pathology led to the creation the new pathogenetically oriented eye diseases therapy. Further studies of the cytokine status in patients with macular edema after phacoemulsification are needed to determine the possible treatment methods.

Keywords: cytokines; diabetes; cataract; cystoid macular edema; diabetic macular edema

For citation: Frolov M.A., Lipatov D.V., Bashina I.A., Frolov A.M., Belyaeva E.S. Immunological Aspects of Macular Edema after Cataract Surgery in Patients with Diabetes Mellitus. *Ophthalmology in Russia*. 2018;15(4):463–469. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-4-463-469>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

По данным Всемирной организации здравоохранения катаракта остается ведущей причиной обратимой слепоты во всем мире [1] и занимает второе место среди причин низкого зрения при сахарном диабете (СД) после диабетической ретинопатии (ДР) [2]. ДР является наиболее частым и прогностически неблагоприятным осложнением СД, ее признаки выявляются при первом обращении больных с СД в 15–30 %, через 10 лет — в 50–70 % случаев, а через 30 лет — более чем у 90 % больных [3]. Среди страдающих СД в мире ежегодно более 600 тысяч человек полностью теряют зрение. По данным государственного регистра сахарного диабета, распространенность катаракты в Российской Федерации достигает 26 %, коррелирует с длительностью заболевания и встречается в более молодом возрасте [4].

ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИИ КАТАРАКТЫ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Благодаря совершенствованию медицинской помощи в настоящее время пациентам с СД доступны многие виды лечения, в том числе и хирургические. Любые хирургические вмешательства у пациентов с СД могут вызвать декомпенсацию заболевания, развитие гипогликемических состояний, связанных с голоданием перед операцией и во время ее проведения [5].

Своевременная хирургия катаракты крайне необходима для осмотра глазного дна, оценки состояния центральной зоны сетчатки и ее периферических отделов, определения необходимости лазерной коагуляции с целью

предотвращения прогрессирования ДР, предупреждения развития отслойки сетчатки, рубцовой глаукомы и в конечном счете полной потери зрения [6]. На современном этапе развития офтальмохирургии факоэмульсификация катаракты (ФЭК) с имплантацией эластичной заднекамерной интраокулярной линзы (ИОЛ) является стандартом лечения [7]. Существенно снизить частоту послеоперационных осложнений позволило совершенствование хирургической методики за счет уменьшения объема операционной травмы, малого самогерметизирующегося разреза, уменьшения времени воздействия и мощности ультразвука, внутрикапсульной фиксации ИОЛ [8, 9]. Однако в связи с исходно имеющимся нарушением гематофтальмического барьера (ГОб) риск развития экссудативно-воспалительных реакций (ЭВР) у больных СД значительно повышается [10]. Одним из наиболее тяжелых осложнений, приводящим к значительному снижению остроты зрения в послеоперационном периоде, является кистозный макулярный отек (КМО).

КИСТОЗНЫЙ МАКУЛЯРНЫЙ ОТЕК

КМО после хирургии катаракты, или синдром Ирвина — Гасса, описанный еще в 1953 году [11], возникает в сроки от 2–3 недель до 3 месяцев, чаще всего встречается на 4–6-й неделе после ФЭК [12].

Данные по частоте возникновения синдрома Ирвина — Гасса находятся в широком диапазоне. Клинически значимый КМО можно выявить уже при офтальмоскопии в 0,1–2,35 % [13]; если рассмотреть данные оптиче-

ской когерентной томографии (ОКТ), КМО наблюдается в 7,5–11 % случаев [14], в то время как по данным флуоресцентной ангиографии (ФАГ) его частота увеличивается до 16–40 % [15]. У пациентов с СД, которые относятся к группе риска, вероятность развития КМО в послеоперационном периоде существенно повышается в связи с исходным нарушением гематоофтальмического барьера [16]. Гипергликемия приводит к отеку эндотелиальных клеток капилляров, что способствует уменьшению резистентности сосудистой стенки и увеличению ее проницаемости. При этом повреждение гематоофтальмического барьера достоверно сильнее выражено у диабетиков при наличии ДР, поэтому наличие у пациента ДР оказывает существенное влияние на развитие макулярно-отека в послеоперационном периоде [17].

Так, у больных СД с непролиферативной ДР наблюдается статистически значимое утолщение фовеа по сравнению с больными без признаков ДР как через 1 месяц, так и через 3 и 6 месяцев после хирургии катаракты [18].

Крупное ретроспективное исследование базы данных пациентов с сахарным диабетом, перенесших операцию по поводу катаракты, показало, что риск развития макулярно-отека в послеоперационном периоде увеличивается с 2,15 % у больных без признаков ДР на глазном дне до 12,07 % у больных, имеющих пролиферативную стадию ДР [19]. Наличие пролиферативной стадии ДР в разы увеличивает вероятность развития КМО после операции [20].

Учитывая высокую распространенность ФЭК, прогнозирование и профилактика синдрома Ирвина — Гаска является актуальной проблемой современной офтальмологии.

ПАТОГЕНЕЗ РАЗВИТИЯ КИСТОЗНОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА

Среди вероятных причин развития КМО рассматривают воздействие ультразвуковой энергии на внутриглазные структуры, в частности, на элементы наружных слоев сетчатки и пигментный эпителий; гипотонию вследствие разгерметизации глазного яблока; витреомакулярный тракционный синдром, развивающийся при наличии частичного прикрепления задней гиалоидной мембраны к внутренней пограничной мембране сетчатки. В связи с тем что объем имплантируемой ИОЛ меньше объема собственного хрусталика, его удаление приводит к смещению стекловидного тела кпереди и натяжению зон крепления к пограничной мембране [21].

Большинство исследователей все же считают, что в патогенезе развития КМО после ФЭК ключевую роль играют повреждение гематоофтальмического барьера и нарушение иммунного статуса глаза. Травма во время хирургического вмешательства индуцирует синтез простагландинов и провоспалительных цитокинов, а также повышает интенсивность окислительных реакций. Это приводит к повышенной проницаемости сосудистой стенки, жидкость просачивается сквозь стенки сосудов

сетчатки и через пигментный эпителий в перифовеолярную область макулы, приводя к формированию КМО. При сопутствующих заболеваниях (СД, глаукома, увеит и т. п.) риск развития КМО увеличивается [22].

Именно поэтому значительное число исследований посвящено изучению особенностей иммунного ответа со стороны изолированной системы глаза на оперативное вмешательство [23, 24].

МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЦИТОКИНОВ

В настоящее время существуют два подхода к количественному определению синтеза и продукции цитокинов: использование молекулярно-биологических тестов и иммунохимических методов, которые включают иммуноферментный анализ (ИФА) и проточную цитометрию [25]. Широкое распространение получило определение цитокинов в сыворотке крови и других биологических материалах с помощью твердофазного ИФА с применением отечественных («Вектор-БЕСТ», «Цитокин») или зарубежных (ELISA) тест-систем. В настоящее время активно разрабатываются методы, позволяющие определять в одном образце большое количество аналитов для одновременного наблюдения сразу за многими компонентами. Они представляют собой модификации мультипараметрической проточной цитофлуориметрии и получили название мультиплексного анализа [26]. Трудность исследования цитокинов в слезной жидкости и во влаге передней камеры состоит в малом объеме материала, который можно получить в отличие, например, от сыворотки крови, поэтому метод мультиплексного анализа является предпочтительным. Данный метод обладает высокой чувствительностью, простым протоколом исследования, время проведения анализа занимает всего несколько часов, самое главное, позволяет одновременно определять до 100 цитокинов в одной биопробе объемом от 50 мкл. ИФА способен обнаружить всего 1 исследуемый цитокин в относительно большом объеме пробы (100–200 мкл). Именно благодаря представленным характеристикам мультиплексный анализ получил широкое распространение в офтальмологии.

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ФОРМИРОВАНИИ МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА ПОСЛЕ ХИРУРГИИ КАТАРАКТЫ

Регуляция межклеточных взаимодействий осуществляется системой цитокинов, влияющих на тип и длительность иммунного ответа, пролиферацию клеток, ангиогенез, воспаление и др. В развитии патологического процесса существенную роль играет дисбаланс цитокинов, обладающих про- (интерлейкин 1 (IL-1), интерлейкин 6 (IL-6), интерлейкин 8 (IL-8), интерлейкин 12 (IL-12), фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α) и противовоспалительными (интерлейкин 4 (IL-4), интерлейкин 10 (IL-10) и др.) свойствами; хемокинов (моноцитарный хемотаксический протеин-1 (MCP-1), индуцибельный протеин-10 (IP-10)), ангиогенных факторов (сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), фактор пигмент-

ного эпителия (PEDF)) и молекул адгезии (молекула межклеточной адгезии 1-го типа (ICAM-1), молекула адгезии сосудистого эндотелия (VCAM)) [27]. Сравнительный анализ уровня цитокинов во влаге передней камеры у пациентов с возрастной катарактой и катарактой на фоне СД, их влияние на формирование осложнений после ФЭК всегда интересовал исследователей.

Как уже упоминалось, для исследования методом ИФА актуальна проблема малого объема биоматериала, доступного для анализа, поэтому раньше, как правило, проводили измерения наиболее активных провоспалительных цитокинов [28–30]. На современном этапе наибольшее внимание привлекают работы, включающие мультиплексный анализ цитокинов, который обеспечит более широкое понимание задействованных механизмов, в том числе у больных СД, имеющих ту или иную стадию развития ДР.

При исследовании 27 цитокинов во влаге передней камеры у пациентов с СД и в группе контроля было установлено, что у больных СД в образцах внутриглазной жидкости (ВГЖ) зафиксированы более высокие концентрации IL-1 β , IL-6, IL-8, MCP-1, IP-10 и VEGF, а концентрации IL-10 и IL-12 были значительно ниже, чем в контрольных образцах. Существенных различий в концентрациях других цитокинов между пациентами с диабетом и без него выявлено не было. Количество IL-1 β , IL-6, IL-8, MCP-1 и IP-10 увеличивалось по мере усиления тяжести ДР, корреляция была статистически значимой. Однако концентрация VEGF не коррелировала с тяжестью ДР. Кроме того, количество IL-10 и IL-12 уменьшалось по мере усиления тяжести ДР, отрицательная корреляция была статистически значимой [31]. Данная группа авторов продолжила свою работу и изучила концентрацию тех же 27 цитокинов у больных СД с ДМО и без него. Исследование показало, что концентрация IL-1 β , IL-6, IL-8, MCP-1, IP-10 и VEGF была выше у пациентов с ДМО и тесно коррелировала с толщиной центральной зоны сетчатки, объемом макулы и тяжестью ДМО. Кроме того, концентрация IL-10 и IL-12 была значительно ниже у пациентов с ДМО и снижалась с увеличением тяжести отека [32]. Проведенные исследования доказывают, что IL-1 β , IL-6, IL-8, MCP-1, IP-10 и VEGF в высоких концентрациях и IL-10 и IL-12 в низких концентрациях участвуют в развитии ДР и ДМО. Интересно, что концентрация TNF- α была ниже обнаруживающей способности метода, что несопоставимо с результатами похожего исследования, в котором было зафиксировано снижение концентрации IL-10, IL-12, TNF- α в группе пациентов, имеющих ДР, по сравнению с группой контроля [33].

Следующее исследование цитокинов во влаге передней камеры у пациентов с ДМО дополняет уже описанные, так как было изучено 35 цитокинов, основная часть которых отличалась от предыдущих работ. Был сделан вывод о значимом влиянии молекул адгезии (ICAM-1) на формирование ДМО; повышенный уровень IL-6, IL-8, MCP-1, VEGF также был статистически значимым [34].

Есть данные, свидетельствующие о том, что пациенты, которых оперируют по поводу катаракты второго глаза под местной анестезией, часто сообщают об усилении болезненности относительно операции на первом глазу [35]. Многие работы сосредоточены только на субъективных психологических механизмах, объясняющих, почему пациенты испытывают боль при экстракции катаракты второго глаза. Однако боль тесно связана с воспалением. В следующем исследовании была изучена концентрация 40 цитокинов во влаге передней камеры двух глаз одного пациента, пробы взяты перед экстракцией катаракты каждого глаза, интервал между операциями составил 1 месяц. Статистически значимая разница наблюдалась в увеличении концентрации MCP-1 и уменьшении антагониста рецептора IL-1 (IL-1Ra). Интересно, что концентрация IL-6, IL-8 повысилась на втором глазу относительно первого, но разница оказалась статистически недостоверной; концентрация TNF- α была ниже обнаруживающей способности метода для обоих глаз [36]. MCP-1 является мощным хемоаттрактантом моноцитов, активирует моноциты/макрофаги и играет ключевую роль в процессах заживления ран [37]. Повышение концентрации данного цитокина было установлено как в эксперименте на кроликах, так и при мультиплексном анализе ВГЖ, взятой у одного и того же пациента без СД перед операцией и через 1 месяц после нее. Это указывает на потенциальную значимость MCP-1 в патогенезе ЭВР после ФЭК. В этом же исследовании было отмечено возрастание концентрации IL-8, TNF- α , при этом концентрация VEGF оставалась на прежнем уровне [38]. TNF- α — провоспалительный цитокин, биологическое действие которого связано с активацией защитных сил организма в ответ на повреждение тканей и развитием воспалительной реакции [39]. Данные о влиянии TNF- α на развитие ЭВР после хирургии катаракты весьма противоречивы и требуют дальнейшего изучения.

Внимание привлекает исследование, в котором авторы использовали мультиплексный иммуноанализ для определения концентрации 27 цитокинов во ВГЖ у пациентов без СД, взятой в начале ФЭК, и изучили корреляцию их уровней с увеличением толщины фовеа через 4 недели после операции. Кроме того, они связали начальную концентрацию цитокинов и вероятность развития КМО после хирургии катаракты. Результаты показали, что IL-1 β , IL-6, MCP-1, VEGF и IL-10 могут быть потенциальными предикторами послеоперационного КМО у пациентов без СД после ФЭК, так как повышенная концентрации IL-1 β , IL-6, MCP-1, VEGF и низкий уровень IL-10 перед операцией напрямую коррелируют с увеличением толщины фовеа. КМО по данным ОКТ (увеличение толщины фовеа на 30 %) был зафиксирован в 8,3 % случаев [40]. Исследователи продолжили работу, изучили уровень тех же цитокинов во влаге передней камеры у пациентов с СД и выяснили, что статистически значимое увеличение толщины центральной зоны сетчатки наблюдалось у пациентов, имеющих высокий уровень IL-1 β , IL-6, IL-8, MCP-1, VEGF,

IP-10, а концентрация IL-10, IL-12 была ниже, чем у пациентов без макулярного отека. Наиболее достоверным показателем в корреляции с толщиной фовеа оказался MCP-1 ($p < 0,001$). КМО по данным ОКТ (увеличение толщины фовеа на 30 %) был выявлен у 29,31 % больных [41].

IL-1 является медиатором острого и хронического воспаления, при действии патогенных факторов первым включается в ответную защитную реакцию организма, увеличивает проницаемость сосудистой стенки, обеспечивает клеточную инфильтрацию в очаге воспаления, участвует в пролиферативных процессах [42]. IL-1 β может играть важную роль в развитии диабетической ретинопатии, влияя на клетки микро- и макроглии. Это, в конечном счете, способствует изменениям нервной системы, что наблюдается у пациентов с СД [43]. IL-6 участвует в повреждении гематоретинального барьера (ГРБ), повышении проницаемости сосудистой стенки и развитии отека в макулярной зоне [44]. IL-1 β и IL-6 активируют макрофаги, которые, в свою очередь, являются источником MCP-1, задействованного в формировании хронического воспаления. Количество MCP-1 в стекловидном теле при ДР коррелирует с выраженностью ишемии и является предиктором пролиферативных процессов [45]. IL-8 и IP-10 участвуют в регуляции острого воспалительного ответа и являются сильными хемоаттрактантами для нейтрофилов. VEGF — сигнальный белок, вырабатываемый клетками для стимулирования васкулогенеза и ангиогенеза, обеспечивает образование новых и выживание незрелых кровеносных сосудов. VEGF увеличивает проницаемость мелких кровеносных сосудов, что приводит к экссудации через их стенку и формированию макулярного отека [46]. IL-10 относится к числу основных противовоспалительных цитокинов. Обращает на себя внимание способность самих макрофагов продуцировать этот цитокин, являющийся для них сильнейшим ингибитором [47].

Итак, активированные макрофаги являются главным источником ряда провоспалительных цитокинов, а также сосудистого эндотелиального фактора роста. Цитокины вступают в сложные взаимодействия между собой и изменяют проницаемость сосудов за счет изменения межклеточных контактов, отвечающих за непроницаемость мембран. Суммируя результаты проведенных исследований, можно выделить основные провоспалительные цитокины (IL-1, IL-6, IL-12), хемокины (IL-8, IP-10, MCP-1), ангиогенный фактор (VEGF), которые провоцируют развитие макулярного отека после хирургии катаракты у больных СД. Изучение данных цитокинов позволяет прогнозировать развитие ЭВР и КМО после операции.

ОБОСНОВАННАЯ ПРОФИЛАКТИКА МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА ПОСЛЕ ХИРУРГИИ КАТАРАКТЫ

Современный метод хирургического вмешательства на основе ультразвуковой ФЭК в сочетании с медикаментозной терапией позволяет минимизировать операционную травму и сокращает время реабилитации больного.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) доказали свою эффективность в профилактике КМО на основании многочисленных исследований [48, 49]. В то же время кортикостероиды (КС) обладают сильнейшей противовоспалительной активностью и влияют на все фазы воспаления: альтерацию, экссудацию и пролиферацию, поэтому широко используются в офтальмохирургии. Поиск оптимального метода предупреждения макулярного отека после ФЭК продолжается и в настоящее время.

Интерес представляет мультицентровое исследование, проведенное при поддержке Европейского общества катарактальных и рефракционных хирургов (ESCRS), направленное на сравнение эффективности нескольких известных схем профилактики КМО после хирургии катаракты, в том числе и у пациентов с СД — PREMEDI study (PREvention of Macular EDema after cataract surgery, 2017) [50].

Для профилактики КМО после ФЭК в группе пациентов без СД наиболее эффективной оказалась комбинация капельных форм НПВС и КС по сравнению как с монотерапией КС, так и с монотерапией НПВС. В группе пациентов с СД наиболее эффективным оказалось применение субконъюнктивальной инъекции раствора триамцинолона (40 мг). Данный способ позволил сохранить толщину фовеа на предоперационном уровне как через 1, так и через 3 месяца после операции. Известно, что использование инъекций КС приводит к повышению внутриглазного давления (ВГД) [51] и сопровождается гипергликемией у больных СД [52], поэтому их применение сопряжено с определенными рисками. С помощью анти-VEGF-препаратов не удалось достичь статистически значимого эффекта, хотя в литературе описываются случаи их успешного применения с целью предотвращения КМО [53, 54].

Длительное использование НПВС (до 90 дней после операции) показало свою эффективность в профилактике макулярного отека после хирургии катаракты у больных с ДР [55, 56]. Преимущество НПВС перед КС заключается в отсутствии побочных эффектов, но в настоящее время нет исследований, сравнивающих эффективность длительного применения капельных форм НПВС с интраоперационной инъекцией пролонгированного КС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

КМО остается одним из наиболее тяжелых осложнений, приводящим к снижению остроты зрения в послеоперационном периоде, несмотря на совершенствование хирургической методики ФЭК. Развитие данного состояния связано, в первую очередь, с воспалением, нарушением ГОБ, поэтому именно цитокины являются главными предикторами макулярного отека после хирургии катаракты. Доказана связь между толщиной центральной зоны сетчатки и концентрацией во влаге передней камеры таких медиаторов воспаления, как IL-1 β , IL-6, IL-8, MCP-1, IP-10 и VEGF.

Для профилактики и лечения макулярного отека после ФЭК используют две основные группы препаратов: НПВС и КС. Анти-VEGF-препараты не доказали свою эффективность. КС подавляют выработку практически всех цитокинов, в том числе и VEGF, поэтому их применение является предпочтительным в группе высокого риска развития КМО. Вероятность осложнений, вызванных КС, ограничивает их применение. Длительное лечение НПВС может быть оправданным и эффективным у пациентов с СД.

Дальнейшее изучение роли цитокинов обеспечит офтальмологов новыми терапевтическими стратегиями в профилактике макулярного отека после хирургии катаракты.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Фролов М.А. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста рукописи;
Липатов Д.В. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста рукописи;
Башина И.А. — сбор и обработка материала, написание текста рукописи;
Фролов А.М. — обработка материала, редактирование текста рукописи;
Беляева Е.С. — обработка материала, написание текста рукописи.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bourne R., Flaxman S.R., Braithwaite T., Cicinelli M.V., Das A., Jonas J.B. Vision Loss Expert Group. Magnitude, temporal trends, and projections of the global prevalence of blindness and distance and near vision impairment: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017;5(9):e888–897.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Сунцов Ю.И., Петеркова В.А., Галстан Г.Р., Майоров А.Ю., Кураева Т.Л., Сухарева О.Ю. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007–2012 годы». *Сахарный диабет*. 2013;16(2S):2–48 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Suntsov Yu.I., Peterkova V.A., Galstjan G.R., Majorov A.Yu., Kuraeva T.L., Suhareva O.Yu. Federal targeted programme "Prevention and Management of Socially Significant Diseases (2007–2012)": results of the "Diabetes mellitus" sub-programme. *Diabetes mellitus = Saharnyy diabet*. 2013;16(2S):2–48 (In Russ.)]. DOI: 10.14341/2072-0351-3879
- Липатов Д.В., Александрова В.К., Атарщиков Д.С., Бесмертная Е.Г., Кон И.Л., Кузьмин А.Г., Смирнова Н.Б., Толкачева А.А., Чистяков Т.А. Эпидемиология и регистр диабетической ретинопатии в Российской Федерации. *Сахарный диабет*. 2014;7(1):4–7 [Lipatov D.V., Aleksandrova V.K., Atarshnikov D.S., Bessmertnaja E.G., Kon I.L., Kuz'min A.G., Smirnova N.B., Tolkacheva A.A., Chistjakov T.A. Current report from Russian Diabetic Retinopathy Register. *Diabetes Mellitus = Saharnyy diabet*. 2014;7(1):4–7 (In Russ.)]. DOI: 10.14341/DM201414-7
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития. *Сахарный диабет*. 2015;18(3):5–22 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. National register of diabetes mellitus in Russian Federation. *Diabetes Mellitus = Saharnyy diabet*. 2015;18(3):5–22 (In Russ.)]. DOI: 10.14341/DM201535-22
- Woo J., Ng W., Salah M., Neelam K., Au Eong K., Kumar C. Perioperative glycaemic control in diabetic patients undergoing cataract surgery under local anaesthesia: a survey of practices of Singapore ophthalmologists and anaesthesiologists. *Singapore Med J*. 2016;57(2):64–68. DOI: 10.11622/smedj.2016029
- Poltreisz A., Schmidt-Erfurth U. Diabetic Cataract — Pathogenesis, Epidemiology and Treatment. *J Ophthalmol*. 2010;2010:1–8. DOI: 10.1155/2010/608751
- Малюгин Б.Э. Хирургия катаракты и интраокулярная коррекция на современном этапе развития офтальмохирургии. *Вестник офтальмологии*. 2014;6:80–88 [Malyugin B.E. State-of-the-art cataract surgery and intraocular optical correction. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2014;6:80–88 (In Russ.)].
- Draganic V., Vukosavljevic M., Petrovic N., Milivojevic M., Resan M. Evolution of cataract surgery: smaller incision — less complications. *Vojnosanit Pregl*. 2012;69(5):385–388.
- De Silva S.R., Riaz Y., Evans J.R. Phacoemulsification with posterior chamber intraocular lens versus extracapsular cataract extraction (ECCE) with posterior chamber intraocular lens for age-related cataract. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1:53. DOI: 10.1002/14651858.CD008812.pub2
- Greenberg P.B., Tseng V.L., Wu W.C., Liu J., Jiang L., Chen C.K., Scott I.U., Friedmann P.D. Prevalence and predictors of ocular complications associated with cataract surgery in United States veterans. *Ophthalmology*. 2011;118(3):507–514. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.07.023
- Irvine S.R. A newly defined vitreous syndrome following cataract surgery. *Am J Ophthalmol*. 1953;36(5):599–619.
- Daïen V., Papinaud L., Domerg C., Lacombe S., Daures J., Villain M. Incidence and Characteristics of Cystoid Macular Edema after Cataract Surgery. *Ophthalmology*. 2016;123(3):663–664. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.10.009
- Grzybowski A., Sikorski B., Ascaso F., Huerva V. Pseudophakic cystoid macular edema: update 2016. *Clin Interv Aging*. 2016;11:1221–1229. DOI: 10.2147/CLIA.S111761
- Sahin M., Cingu A.K., Gozum N. Evaluation of Cystoid Macular Edema Using Optical Coherence Tomography and Fundus Autofluorescence after Uncomplicated Phacoemulsification Surgery. *J Ophthalmol*. 2013;2013:1–5. DOI: 10.1155/2013/376013
- Tsilimbaris M.K., Tsika C., Diakonis V., Karavitaki A., Pallikaris I. Macular Edema and Cataract Surgery. *Cataract Surgery*. 2013;22:323–336. DOI: 10.5772/765
- Eriksson U., Alm A., Bjarnhall G., Granstam E., Mattsson A.W. Macular edema and visual outcome following cataract surgery in patients with diabetic retinopathy and controls. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011;249(3):349–359. DOI: 10.1007/s00417-010-1484-9
- Baker C.W., Almkhatar T., Bressler N.M., Glassman A.R., Grover S., Kim S.J., Murtha T.J., Rausser M.E., Stockdale C. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Macular edema after cataract surgery in eyes without preoperative central-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(7):870–879. DOI: 10.1001/jamaophthol.2013.2313
- Liu J., Jones R.E., Zhao J., Zhang J., Zhang F. Influence of uncomplicated phacoemulsification on central macular thickness in diabetic patients: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126343. DOI: 10.1371/journal.pone.0126343
- Yang J., Cai L., Sun Z., Ye H., Fan Q., Zhang K., Lu W., Lu Y. Risk factors for and diagnosis of pseudophakic cystoid macular edema after cataract surgery in diabetic patients. *J Cataract Refract Surg*. 2017;43(2):207–214. DOI: 10.1016/j.jcrs.2016.11.047
- Reznicek L., Kernt M., Haritoglou C. Correlation of leaking microaneurysms with retinal thickening in diabetic retinopathy. *Int J Ophthalmol*. 2011;4(3):269–271. DOI: 10.3980/j.issn.2222-3959.2011.03.11
- Худяков А.Ю., Сорокин Е.Л., Руденко В.А. Патогенетическая роль витреомаккулярных тракций в формировании макулярного отека после факэмульсификации катаракты. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2011;3:72–75 [Khudyakov A.Yu., Sorokin E.L., Rudenko V.A. The peculiarities of vitreomacular interface and its role in pathogenesis of macular edema after phacoemulsification. *Far East Medical Journal = Dal'nevostochnyy medicinskij zhurnal*. 2011;3:72–75 (In Russ.)].
- Law S., Kim E., Yu F., Caprioli J. Clinical Cystoid Macular Edema after Cataract Surgery in Glaucoma Patients. *J Glaucoma*. 2010;19(2):100–104. DOI: 10.1097/IJG.0b013e3181a98b97
- Маннанова Р.Ф., Шевчук Н.Е., Бикбулатова А.А. Значение исследования цитокинов в хирургическом лечении катаракты. *Точка зрения. Восток — Запад*. 2017;3:113–116 [Mannanova R.F., Shevchuk N.E., Bikbulatova A.A. The value of the study of cytokines in cataract surgical treatment. *Point of View. East — West = Tochka zrenija. Vostok — Zapad*. 2017;3:113–116 (In Russ.)].
- Созуракова Е.А., Громакина Е.В., Шабалдин А.В., Шахматов К.С. Результаты иммунологического исследования уровня цитокинов во влаге передней камеры и сыворотке крови при оперативном лечении катаракты. *Точка зрения. Восток — Запад*. 2017;3:33–36 [Sozurakova E.A., Gromakina E.V., Shabaldin A.V., Shakhmatov K.S. Immunology research results cytokine levels in anterior chamber aqueous humor and blood serum during surgical treatment of cataract. *Point of View. East — West = Tochka zrenija. Vostok — Zapad*. 2017;3:33–36 (In Russ.)].
- Орадова А.Ш., Устенова Г.О., Стабаева Г.С. Методы исследования цитокинов. *MEDICINE*. 2014;10:84–87 [Oradova A.Sh., Ustenova G.O., Stabaeva G.S. Methods of cytokine research. *MEDICINE*. 2014;10:84–87 (In Russ.)].
- Zhang Y., Birru R., Di Y.P. Analysis of clinical and biological samples using microsphere-based multiplexing Luminex system. *Methods Mol Biol*. 2014;1105:43–57. DOI: 10.1007/978-1-62703-739-6_4
- Поletaев А.Б. Физиологическая иммунология (естественные аутоантитела и проблемы наномедицины). М.: Миклош, 2010. 218 с. [Poletaev A.B. Physiological immunology (natural autoantibodies and problems of nanomedicine). Moscow: Miklosh, 2010. 218 p. (In Russ.)].
- Hartnett M.E., Tinkham N., Paynter L., Geisen P., Rosenberg P., Koch G., Cohen K.L. Aqueous vascular endothelial growth factor as a predictor of macular thickening following cataract surgery in patients with diabetes mellitus. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(6):895–901. DOI: 10.1016/j.ajo.2009.07.014
- Mitrovic S., Kelava T., Sucur A., Grcevic D. Levels of Selected Aqueous Humor Mediators (IL-10, IL-17, CCL2, VEGF, FasL) in Diabetic Cataract. *Ocul Immunol Inflamm*. 2016;24(2):159–166. DOI: 10.1097/O9273948.2014.949779
- Кузьмин А.Г., Липатов Д.В., Чистяков Т.А., Смирнова О.М., Арбузова М.И., Ильин А.В., Шестакова М.В. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в жидкости передней камеры глаза у больных диабетической ретинопатией, катарактой и неоваскулярной глаукомой. *Сахарный диабет*. 2010;13(3):32–36 [Kuz'min A.G., Lipatov D.V., Chistyakova T.A., Smirnova O.M., Arbuзова M.I., Ilyin A.V., Shestakova M.V. Vascular endothelial growth factor in the fluid of the anterior chamber of the eye in patients with diabetic retinopathy, cataract and neovascular glaucoma. *Diabetes Mellitus = Saharnyy diabet*. 2010;13(3):32–36 (In Russ.)]. DOI: 10.14341/2072-0351-5485
- Dong N., Xu B., Wang B., Chu L. Study of 27 aqueous humor cytokines in patients with type 2 diabetes with or without retinopathy. *Mol Vis*. 2013;19:1734–1746.

32. Dong N., Xu B., Chu L., Tang X. Study of 27 Aqueous Humor Cytokines in Type 2 Diabetic Patients with or without Macular Edema. *PLoS One*. 2015;10(4):e0125329. DOI: 10.1371/journal.pone.0125329
33. Cheung C.M., Vania M., Ang M., Chee S.P., Li J. Comparison of aqueous humor cytokine and chemokine levels in diabetic patients with and without retinopathy. *Mol Vis*. 2012;18:830–837.
34. Jonas J.B., Jonas R.A., Neumaier M., Findeisen P. Cytokine concentration in aqueous humor of eyes with diabetic macular edema. *Retina*. 2012;32(10):2150–2157. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3182576d07
35. Hari-Kovacs A., Lovas P., Fackso A., Crate I.D. Is second eye phacoemulsification really more painful? *Wien Klin Wochenschr*. 2012;124:516–519. DOI: 10.1007/s00508-012-0205-2
36. Zhu X.J., Wolff D., Zhang K.K., He W.W., Sun X.H., Lu Y., Zhou P. Molecular Inflammation in the Contralateral Eye after Cataract Surgery in the First Eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(9):5566–5573. DOI: 10.1167/iovs.15-16531
37. Weber K.S., Nelson P.J., Grone H.J., Weber C. Expression of CCR2 by endothelial cells: implications for MCP-1 mediated wound injury repair and In vivo inflammatory activation of endothelium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:2085–2093.
38. Kawai M., Inoue T., Inatani M., Tsuboi N., Shobayashi K., Matsukawa A., Yoshida A., Tanihara H. Elevated levels of monocyte chemoattractant protein-1 in the aqueous humor after phacoemulsification. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(13):7951–7960. DOI: 10.1167/iovs.12-10231
39. Zelova H., Hosek J. TNF- α signalling and inflammation: interactions between old acquaintances. *Inflamm Res*. 2013;62(7):641–651. DOI: 10.1007/s00011-013-0633-0
40. Chu L., Wang B., Xu B., Dong N. Aqueous cytokines as predictors of macular edema in non-diabetic patients following uncomplicated phacoemulsification cataract surgery. *Mol Vis*. 2013;19:2418–2425.
41. Dong N., Xu B., Wang B., Chu L., Tang X. Aqueous cytokines as predictors of macular edema in patients with diabetes following uncomplicated phacoemulsification cataract surgery. *Biomed Res Int*. 2015;2015:1–8. DOI: 10.1155/2015/126984
42. Palomo J., Dietrich D., Martin P., Palmer G., Gabay C. The interleukin (IL)-1 cytokine family—Balance between agonists and antagonists in inflammatory diseases. *Cytokine*. 2015;76(1):25–37. DOI: 10.1016/j.cyto.2015.06.017
43. Baptista F.I., Aveleira C.A., Castilho A.F., Ambrosio A.F. Elevated Glucose and Interleukin-1 β Differentially Affect Retinal Microglial Cell Proliferation. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:1–11. DOI: 10.1155/2017/4316316
44. Noma H. Vitreous inflammatory factors and serous macular detachment in branch retinal vein occlusion. *Retina*. 2012;32(1):86–91. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31821801de
45. Koss M.J., Pfister M., Rothweiler F. Comparison of cytokine levels from undiluted vitreous of untreated patients with retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol*. 2012;90(2):98–103. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2011.02292.x
46. Saravia M., Zeman L., Ingolotti M., Schlaen A. The VEGF paradox: Does diabetic retinopathy protect from age related macular degeneration? *Med Hypotheses*. 2017;109:156–161. DOI: 10.1016/j.mehy.2017.10.001
47. Ouyang W., Rutz S., Crellin N.K., Valdez P.A., Hymowitz S.G. Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:71–109. DOI: 10.1146/annurev-immunol-031210-101312
48. Endo N., Kato S., Haruyama K., Shoji M., Kitano S. Efficacy of bromfenac sodium ophthalmic solution in preventing cystoid macular oedema after cataract surgery in patients with diabetes. *Acta Ophthalmol*. 2010;88(8):896–900. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2009.01582.x
49. Singh R., Alpern L., Jaffe G.J., Lehmann R.P., Lim J., Reiser H.J., Sall K., Walters T., Sager D. Evaluation of nepafenac in prevention of macular edema following cataract surgery in patients with diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol*. 2012;6:1259–1269. DOI: 10.2147/OPHTH.S31902
50. Wilders L.H.P., Schouten J.S.A.G., Nuijts R.M.M.A. Prevention of macular edema after cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. 2018;29(1):48–53. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000436
51. Chew E.Y., Glassman A.R., Beck R.W., Bressler N.M., Fish G.E., Ferris F.L., Kinyoun J.L. Ocular Side Effects Associated with Intravitreal Injections of Triamcinolone Acetonide for Diabetic Macular Edema. *Retina*. 2011;31(2):284–289. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181f049a8
52. Zhang Y.P., Peng X.Y., Li Z.H., Chen F.H. Hyperglycemic effects of a periocular dexamethasone injection in diabetic patients after vitreoretinal surgery. *Biomed Environ Sci*. 2012;25(3):311–316. DOI: 10.3967/0895-3988.2012.03.009
53. Udaondo P., Garcia-Pous M., Garcia-Delpech S., Salom D., Diaz-Llopis M. Prophylaxis of macular edema with intravitreal ranibizumab in patients with diabetic retinopathy after cataract surgery: a pilot study. *J Ophthalmol*. 2011;2011:1–4. DOI: 10.1155/2011/159436
54. Chae J.B., Joe S.G., Yang S.J., Lee J.Y., Sung K.R., Kim J.Y., Kim J.G., Yoon Y.H. Effect of combined cataract surgery and ranibizumab injection in postoperative macular edema in nonproliferative diabetic retinopathy. *Retina*. 2014;34(1):149–156. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3182979b9e
55. Pollack A., Staurengli G., Sager D., Mukesh B., Reiser H., Singh R.P. Prospective randomised clinical trial to evaluate the safety and efficacy of nepafenac 0.1 % treatment for the prevention of macular oedema associated with cataract surgery in patients with diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(4):423–427. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-308617
56. Sarfraz M.H., Haq R.I., Mehboob M.A. Effect of topical nepafenac in prevention of macular edema after cataract surgery in patients with non-proliferative diabetic retinopathy. *Pak J Med Sci*. 2017;33(1):210–214. DOI: 10.12669/pjms.331.11644

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
Фролов Михаил Александрович
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой глазных болезней
ул. Бакинская, 26, Москва, 115516, Российская Федерация

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Липатов Дмитрий Валентинович
доктор медицинских наук, профессор кафедры глазных болезней, заведующий
отделением диабетической ретинопатии и микрохирургии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
ул. Бакинская, 26, Москва, 115516, Российская Федерация
ул. Дмитрия Ульянова, 11, Москва, 117036, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2998-3392>

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
Башина Ирина Александровна
аспирант кафедры глазных болезней, врач-офтальмолог
ул. Бакинская, 26, Москва, 115516, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4644-4753>

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
Фролов Александр Михайлович
кандидат медицинских наук, доцент кафедры глазных болезней
ул. Бакинская, 26, Москва, 115516, Российская Федерация

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
Беляева Елена Сергеевна
ординатор кафедры глазных болезней
ул. Бакинская, 26, Москва, 115516, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Peoples Friendship University of Russia
Frolov Michael A.
MD, professor, Head of the Department of Eye Diseases
Bakinskaya str., 26, Moscow, 115516, Russia

Peoples Friendship University of Russia
Endocrinology Research Centre
Lipatov Dmitry V.
MD, professor, Head of the Department of Diabetic Retinopathy and Microsurgery
Bakinskaya str., 26, Moscow, 115516, Russia
Dmitriya Ulyanova str., 11, Moscow, 117036, Russia
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2998-3392>

Peoples Friendship University of Russia
Bashina Irina A.
postgraduate
Bakinskaya str., 26, Moscow, 115516, Russia
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4644-4753>

Peoples Friendship University of Russia
Frolov Alexander M.
PhD, assistant professor
Bakinskaya str., 26, Moscow, 115516, Russia

Peoples Friendship University of Russia
Belyaeva Elena S.
Resident
Bakinskaya str., 26, Moscow, 115516, Russia