

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 681.735

Козлова А.В.¹, Витковский Ю.А.²

СОДЕРЖАНИЕ СОСУДИСТО-ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА И ЕГО РАСТВОРИМЫХ ФОРМ РЕЦЕПТОРОВ I И II ТИПА В СЛЕЗНОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ МЯГКИХ КОНТАКТНЫХ ЛИНЗ ИЗ РАЗЛИЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ

¹ООО "Центр охраны зрения",

²ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия

Проведена сравнительная оценка концентрации сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF), растворимых форм рецептора VEGF I типа (*sVEGF R1/Flt-1*) и II типа (*sVEGF R2/KDR/Flk-1*) в слезной жидкости у пациентов с миопией при использовании гидрогелевых и силикон-гидрогелевых контактных линз (КЛ). Обследовано 15 чел. с очковой коррекцией, 24 чел. с гидрогелевыми КЛ, 24 чел. с силикон-гидрогелевыми КЛ. Группу контроля составили 15 здоровых лиц. Концентрацию VEGF и его рецепторов определяли методом ИФА. Установлено, что применение гидрогелевых и силикон-гидрогелевых контактных линз в течение 1 года сопровождается повышением в слезной жидкости пациентов концентрации VEGF и растворимых форм рецептора VEGF I типа (*sVEGF R1/Flt-1*) и II типа (*sVEGF R2/KDR/Flk-1*). Ношение силикон-гидрогелевых контактных линз более 1 года не вызывает нарастания продукции VEGF и растворимых форм его рецепторов по сравнению с использованием гидрогелевых КЛ.

Ключевые слова: сосудисто-эндотелиальный фактор роста, мягкая контактная линза, слезная жидкость, миопия.

A. V. Kozlova, Yu. A. Vitkovsky

CONTENT OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR AND ITS TYPE I, II SOLUBLE RECEPTORS IN TEAR FLUID CONDITIONED BY PROLONGED USE OF SOFT CONTACT LENSES MADE OF DIFFERENT MATERIALS

"Eyes Protection Center", Ltd.

Chita State Medical Academy

Comparative estimation of vascular endothelial growth factor (VEGF), type I and type II soluble receptor forms (*sVEGF R1 / Flt-1* and *sVEGF / KDR*) in tear fluid of myopic patients who use hydrogel and silicone-hydrogel contact lenses was carried. 15 patients with spectacles correction, 24 patients wearing silicone-hydrogel contact lenses were examined. The test group consisted of 15 healthy persons. VEGF and its receptors were detected with ELISA test. The data obtained showed that using hydrogel and silicone hydrogel contact lenses is accompanied by VEGF and soluble forms of VEGF type I (*sVEGF R-1/Flt-1*) and type II receptors (*sVEGF R2 / KDR/ Flt-1*) increased. Silicone hydrogel contact lenses did not cause VEGF and its soluble receptor forms producing in comparison with hydrogel contact lenses.

Key words: VEGF, soft contact lens, tear fluid, myopia.

На сегодняшний день аномалии рефракции и, в первую очередь, близорукость, занимают одно из ведущих мест среди заболеваний органа зрения у населения дееспособного возраста. В России, как и в других

странах, частота распространения аномалий рефракции варьирует в широких пределах, достигая 40% [1, 3, 8].

В офтальмологической практике применяют очковую, контактную и хирургическую

(лазерный кератомилез, фоторефракционная хирургия роговицы и др.) коррекцию близорукости. При этом с клинической точки зрения основной целью коррекции всегда является достижение оптимальной остроты зрения, позволяющей пациенту успешно выполнять повседневную зрительную работу. Однако существует ряд аспектов качества зрения, требующих тщательного анализа, особенно в случаях применения как хирургической, так и контактной коррекции миопии у лиц зрительно-напряженного труда [2, 4].

Контактные линзы (КЛ) являются распространенным и эффективным средством оптической коррекции зрения во всем мире. По данным Моргана в России насчитывается примерно 1,2 млн. пользователей КЛ. Вместе с тем, ежегодно значительное число пациентов отказывается от КЛ вследствие дискомфорта, одной из основных причин которого является развитие синдрома истощения роговицы как отдаленного последствия гипоксии [5].

В научной литературе широко представлены данные, касающиеся сравнительной оценки эффективности пропуска кислорода мягкими контактными линзами (МКЛ) из различных материалов. В основном обсуждаются такие критерии как пропускание кислорода линзой (Dk/t) и поток кислорода, в тоже время отсутствует информация о физиологических процессах, происходящих в роговице при ношении гидрогелевых и силикон-гидрогелевых линз [2, 8].

Простым, доступным и информативным методом, позволяющим получить информацию о метаболических и иммунологических процессах глаза, является анализ слезной жидкости [7]. Клинический опыт многих авторов свидетельствует о том, что исследование слезной жидкости при помощи современных методов объективно отражает состояние тканей роговицы при различных воздействиях. В то же время комплексный анализ слезной жидкости позволяет оценить состояние местных защитных и адаптационных реакций, состояние метаболических процессов глаза, что могло бы способствовать решению задач оценки ин-

дивидуальной реакции на контактные линзы, прогнозирования развития возможных осложнений контактной коррекции.

Целью работы явилась сравнительная оценка концентрации сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF), растворимых форм рецептора VEGF I типа (sVEGF R1/Flt-1) и II типа (sVEGF R2/KDR/Flik-1) в слезной жидкости у пациентов с миопией при использовании гидрогелевых и силикон-гидрогелевых контактных линз.

Материалы и методы. Исследования выполнялись на базах ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия МЗ РФ и офтальмологического центра "Центр охраны зрения". Общее число пациентов, включенных в исследование, составило 63 человека (126 глаз).

Очковую коррекцию (группа сравнения) применяли у 15 пациентов (11 женщин, 4 мужчины), средний возраст которых составил $24,2+3,1$ лет, средняя величина близорукости $-1,85+0,75$ дптр. Для контактной коррекции использовали мягкие контактные линзы (МКЛ): гидрогелевые линзы (ГЛ) в группе до 12 мес. ношения - 12 пациентов (8 женщин, 4 мужчин), средний возраст - $25,7+4,9$ лет, средняя величина близорукости $-4,11+0,99$ дптр; в группе 12 - 24 мес. ношения - 12 пациентов (7 женщин, 5 мужчин), средний возраст - $25,8+6,1$ лет, средняя величина близорукости - $3,35+1,38$ дптр; силикон-гидрогелевые линзы (СГЛ) в группе до 12 мес. ношения - 12 пациентов (7 женщин, 5 мужчин), средний возраст - $25,5+7,5$ лет, средняя величина близорукости - $2,75+0,25$ дптр.; в группе 12 - 24 мес. - 12 пациентов (9 женщин, 3 мужчин), средний возраст - $24,2+3,08$ года, средняя величина близорукости - $1,86+1,01$ дптр. В качестве дополнительной контрольной группы обследовали 15 пациентов с эмметропической рефракцией (10 женщин, 5 мужчин), средний возраст которых составил $28,3+6,2$ года.

Обработку КЛ во всех исследуемых группах пациентов с миопией проводили раствором AOSept Plus (Ciba Vision). Это - одноступенчатая пероксидная система ухода за всеми типами контактных линз.

При проведении исследования соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2000 ред.). Все обследуемые получили полную информацию о проводимом исследовании и подписали информированное согласие, утвержденное Локальным этическим комитетом при ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия МЗ РФ.

Критериями включения в группы явились: миопия средней степени.

Критериями исключения из исследования явились: воспалительные заболевания глаз, синдром сухого глаза, глаукома, сердечно-сосудистая патология, заболевания щитовидной железы, сахарный диабет, беременность, наличие опухолевидных образований различной локализации.

Материалом для исследования служила слезная жидкость, взятая стерильной микропипеткой из внутреннего угла глаза в количестве 10 мкл. Слеза хранилась при -20°C, во время проведения исследования она разводилась в 10 раз буфером для цитокинов Cytokine Assay Buffer (Upstate-Millipore, Watford, UK).

В слезной жидкости обследуемых оценивали содержание сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF), растворимых форм рецептора VEGF I типа (sVEGF R1/Flt-1) и II типа (sVEGF R2/KDR/Flk-1) методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-наборов фирм "R D Systems" и "Invitrogen". Измерение проводили на иммуноферментном анализаторе "Expert 96".

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы Statistica 6.1 (StatSoft). При сравнении изученных показателей использовались методы непараметрической статистики, в связи с ненормальным распределением значений в вариационных рядах по критерию Колмогорова-Смирнова. Числовые данные приведены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-го; 75-го процентилей). Для сравнения двух независимых выборочных совокупностей приме-

нялся критерий Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Результаты ретроспективного анализа показали, что уровни сосудисто-эндотелиального фактора и его растворимых форм рецепторов I и II типа у пациентов, применявших очковую коррекцию, существенно не отличались от значений контрольных показателей (табл.). В группе пациентов, использующих гидрогелевые линзы до 12 мес., значения VEGF, sVEGF R1/Flt-1 и sVEGF R2/KDR/Flk-1 были значимо выше и составили 127,8% ($p=0,047$), 134,0% ($p=0,022$) и 139,7% ($p<0,001$) соответственно от таковых лиц контрольной группы, а также 134,4% ($p=0,047$), 129,0 ($p=0,027$) и 131,5% ($p=0,009$) от цифр группы очковой коррекции. При ношении ГЛ более 12 мес. характеризуется значимым повышением всех исследуемых параметров как относительно контроля, так и группы очковой коррекции, в сравнении с предыдущим периодом ношения уровень сосудисто-эндотелиального фактора и его растворимых форм рецепторов I и II типа выше на 33,5% ($p=0,037$), 11,4% ($p=0,044$) и 29,3% ($p=0,035$) соответственно.

В группе силикон-гидрогелевых линз изменения изученных показателей были иными: содержание VEGF значимо не изменялось в сравнении с контрольной группой и у лиц с очковой коррекцией, как при ношении до 12 мес., так и в группе более года. При этом уровень его в последней группе оказался ниже на 28,6% ($p=0,038$) в сравнении с таким же периодом у пациентов, применяющих гидрогелевые линзы. Следует отметить, что концентрация растворимой формы рецептора I типа VEGF при использовании СГЛ до года изменялась так же как и в группе ГЛ и составила 134,8% ($p=0,039$), 129,7% ($p=0,072$) соответственно от значений таковых у лиц контрольной группы и пациентов с очковой коррекцией, при этом его уровень в периоде ношения 12 - 24 мес. снижался на 16,5% ($p=0,021$) относительно цифр такого же периода у пациентов с ГЛ. Уровень растворимой формы рецептора II типа VEGF при использо-

вании СГЛ до 12 мес. поднимался выше на 37,5% ($p<0,001$) и 29,4% ($p<0,001$) соответственно относительно лиц контрольной группы и группы сравнения. При длительности ношения 12-24 мес. его содержание также повышалось на 25,0% ($p=0,040$) и 17,7% ($p=0,045$) соответственно. При этом уровень данного показателя у последних был ниже на 30,8% ($p<0,001$) в сравнении с аналогичным периодом в группе гидрогелевых линз.

Анализ полученных результатов показал, что значения VEGF, sVEGF R1/Flt-1 и sVEGF R2/KDR/Flk-1 у пациентов, применяющих гидрогелевые МКЛ, оказались выше контрольных и группы сравнения. При этом их уровни возрастали с увеличением длительности ношения данных КЛ. Данные изменения обусловлены, очевидно, развитием хронического гипоксического стресса, который возникает от механического воздействия МКЛ на роговицу, а также от толщины линзы, ее кислородопроницаемостью, что отчасти согласуется с данными литературы [8]. У лиц, применяющих линзы из силикон-гидрогелевого материала, изменения изученных параметров носили иной характер. Так, уровень сосудисто-эндотелиального фактора существенно не изменялся на различных сроках ношения КЛ, а концентрация его растворимой формы рецептора I типа значительно повышалась относительно контроля и группы сравнения при использования КЛ до 1 года. Ношение КЛ более года сопровождалось снижением показателей sVEGF R1/Flt-1 по сравнению с группой ГЛ. Динамика концентрации растворимой формы рецептора II типа VEGF носила схожий характер с пациентами, использующими линзы из гидрогелевых материалов, но при ношении линз более 12 мес. его уровень оказался ниже, чем у последних. По нашему мнению эти изменения содержания растворимых форм рецепторов обусловлены механическим воздействием периферии линзы на ткани конъюнктивы на начальных сроках ношения (до 12 месяцев) и последующим развитием адаптации роговицы при более длительном ношении. Гипоксические измене-

ния со стороны роговицы не наблюдаются при использовании силикон-гидрогелевых контактных линз - об этом свидетельствует незначительная динамика сосудисто-эндотелиального фактора роста в слезной жидкости у данной группы пациентов.

Таким образом, можем сказать, что ношение гидрогелевых контактных линз в течение длительного времени способствует изменению метаболизма роговицы и развитию гипоксического стресса эпителиальных клеток. Ношение линз из силикон-гидрогелевых материалов не приводит к таким нарушениям. Определение сосудисто-эндотелиального фактора и его растворимых форм рецепторов I и II типа в слезной жидкости может найти свое практическое, диагностическое применение для оценки состояния роговицы при длительной контактной коррекции зрения.

Выводы:

1. Применение гидрогелевых и силикон-гелевых контактных линз в течение 1 года сопровождается повышением в слезной жидкости пациентов концентрации VEGF и растворимых форм рецептора VEGF I типа (sVEGF R1/Flt-1) и II типа (sVEGF R2/KDR/Flk-1).
2. Ношение силикон-гидрогелевых контактных линз более 1 года не вызывает нарастания продукции VEGF и растворимых форм его рецепторов по сравнению с использованием гидрогелевых КЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бодрова С.Г. Влияние традиционных мягких контактных линз на биомеханические свойства роговицы // Вестник оптометрии. - 2007. - №5. - С.46-50.
2. Будущее контактных линз: Dk имеет значение / Б.Холден и др. // Вестник оптометрии. - 2006. - №2. - С.48-52
3. Гиллон М. Отдаленные эффекты влияния дневного ношения силикон-гидрогелевых контактных линз из сенофилкона А на ткани глаза / М. Гиллон, С. Маисса // Вестник оптометрии. - 2011. - № 3. - С.33-37
4. Емелина В.Г. Клинические возможности комплексного анализа слезной жидкости

Таблица

Уровень сосудисто-эндотелиального фактора роста и его растворимых форм рецепторов I и II типа в слезной жидкости у пациентов с миопией при длительном использовании контактных линз из различных материалов (Ме (25-й; 75-й))

	VEGF, пг/мл	sVEGF R1/Flt-1, пг/мл	sVEGF R2/KDR/Flk-1, пг/мл
Контрольная группа (n=15)	34,90 (16,48; 40,62)	218,60 (149,67; 296,20)	371,90 (285,95; 456,38)
Очковая коррекция (n=15)	33,18 (12,36; 41,24)	227,10 (145,71; 304,65)	395,15 (290,54; 469,80)
Контактная коррекция гидрогелевыми линзами			
Ношение до 12 мес. (n=12)	44,61 (33,30; 51,09) p=0,047 p ₁ =0,047	293,00 (267,89; 439,40) p=0,022 p ₁ =0,027	519,45 (462,16; 662,63) p<0,001 p ₁ =0,009
Ношение 12 - 24 мес. (n=12)	59,55 (43,18; 85,20) p<0,001 p ₁ =0,001 p ₂ =0,037	326,30 (306,88; 529,80) p<0,001 p ₁ =0,001 p ₂ =0,044	671,90 (585,95; 704,50) p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ =0,035
Контактная коррекция силикон-гидрогелевыми линзами			
Ношение до 12 мес. (n=12)	36,48 (16,48; 46,48)	294,60 (226,70; 401,80) p=0,039 p ₁ =0,042	511,50 (478,40; 591,50) p<0,001 p ₁ <0,001
Ношение 12 - 24 мес. (n=12)	42,51 (30,26; 49,66) p ₃ =0,038	272,40 (202,90; 386,40) p ₃ =0,021	464,90 (418,40; 538,95) p=0,040 p ₁ =0,045 p ₃ <0,001

Примечание: n - число обследованных; p - уровень статистической значимости различий по сравнению с контрольной группой; p₁ - уровень статистической значимости различий по сравнению с группой очковой коррекции; p₂ - уровень статистической значимости различий между группами разной длительностью ношения контактных линз; p₃ - уровень статистической значимости различий между группами контактной коррекции.

- после кераторефракционных операций в условиях контактной коррекции / В.Г. Емелина, Е.А. Линник, М.Н. Колединцевым // Офтальмохирургия -2007. - №4. - С.26-29.
5. Изучение влияния мягких контактных линз на структуру и биомеханические свойства роговицы / Н.П. Паштаев и др. // Офтальмохирургия.- 2009.- №4. - С.10-13.
6. Паштаев Н.П. Состояние эндотелия роговицы у пользователей различными типами МКЛ / Н.П. Паштаев, М.А. Катмакова, С.Г. Бодрова // Вестник оптометрии. - 2001. - №6. - С.39-41.
7. Сомов Е.Е. Слеза: Физиология; Методы исследования / В.В. Бржеский, Е.Е. Сомов. - Клиника. С.- Петербург, 1994. - 155 с.
8. Guillon M. Long-term effects of the daily wear of senofilcon A silicone hydrogel contact lenses on corneal and conjunctival tissues / Guillon M, Maissa C. // Optometry. - 2010. №12 (81). - P.680-687.
9. Szczotka-Flynn L. Risk of corneal inflammatory events with silicone hydrogel and low dk hydrogel extended contact lens wear: a meta-analysis / Szczotka-Flynn L, Diaz M. // Optom Vis Sci. - 2007. - №4 (84). - P.247-256.