



УДК 616-03.617.72

Ю.А. Дёмин¹, П.В. Белецкая²**ПРИМЕНЕНИЕ АНТИВАСКУЛЯРНЫХ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ
РОСТА ПРИ ПАТОЛОГИИ ПЕРЕДНЕГО СЕГМЕНТА ГЛАЗА**¹Харьковская медицинская академия последипломного образования²Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины

Резюме. Проангиогенные факторы роста, большей частью VEGF (vascular endothelial growth factor), играют существенную роль в развитии патологии переднего сегмента глаза, связанной с неоваскуляризацией. Вновь образованные сосуды в роговице ведут к снижению прозрачности роговицы и зрительных функций. Неоваскуляризация радужки (рубхоз) и угла передней камеры, вызванные ишемической ретинопатией, обычно, приводят к развитию неоваскулярной глаукомы и потере зрения. Птеригиум, наряду с другими патогенетическими факторами, характеризуется фиброваскулярной пролиферацией и может быть причиной снижения зрения. За последнее десятилетие было предложено несколько антиангиогенных препаратов, применяющихся при неоваскулярной патологии заднего отрезка. Тем не менее, бевацизумаб также неофициально используется в виде поверхностных инстилляций или инъекций в переднюю камеру для лечения неоваскулярной патологии переднего сегмента глаза с многообещающими результатами.

Ключевые слова: неоваскуляризация роговицы, передний сегмент глаза, рубхоз радужной оболочки, неоваскулярная глаукома, птеригиум, VEGF

В физиологическом состоянии уникальные свойства прозрачности роговицы сохраняются и поддерживаются за счет экспрессии многочисленных антиангиогенных и антилимфангиогенных факторов. При патологии сосуды проникают в роговицу из лимбальной васкулярной сети. Неоваскуляризация роговицы является частым исходом многих инфекционных, воспалительных, ишемических, дегенеративных процессов и травматических повреждений глаза. В результате

утрачивается прозрачность роговицы и снижается острота зрения. Иногда новообразованные сосуды могут стать полезными в плане борьбы с инфекционными агентами, заживлении раны и купирования расплавления стромы. Несмотря на это, неоваскуляризация роговицы часто становится причиной рубцевания, отека стромы, отложения липидов и воспаления. В исходе часто встречающихся кератитов (герпетического, бактериального, хламидийного) формируется неоваскуляризация роговицы, приводящая к стойкому и значительному снижению зрения. Несоблюдение режима ношения мягких контактных линз также является одной из причин появления новообразованных сосудов в роговице. По данным исследователей, в США от 125 000 до 470 000 пользователей контактных линз имеют ту или иную степень неоваскуляризации роговицы [25].

Снижение остроты зрения - не единственный негативный результат появления новообразованных сосудов в роговице. Корнеальная неоваскуляризация приводит к потере иммунных привилегий роговицы, вследствие чего ухудшается прогноз при проведении сквозной кератопластики, а именно, повышается риск отторжения трансплантата. С другой стороны, было показано, что многочисленные факторы увеличивают вероятность развития роговичной неоваскуляризации после сквозной кератопластики [8].

В настоящее время местное применение стероидов при неоваскуляризации роговицы остается терапией выбора, поскольку считается, что эта патология является вторичной на фоне той или иной степени воспаления. Из-за длительного применения стероидов увеличивается риск возникновения

побочных эффектов: катаракты и глаукомы. Также возможно ухудшение местного иммунного фона, что повышает вероятность инфекционных осложнений. В случаях патологии роговицы, ассоциированной с дефицитом лимбальных клеток или гипоксией ткани, когда воспаление не является первопричиной поражения, применение кортикостероидов не имеет выраженного эффекта на новообразованные сосуды. Другими направлениями в лечении роговичной неоваскуляризации являются применение нестероидных противовоспалительных препаратов, лазерная фотокоагуляция, тонкоигольная диатермия, фотодинамическая терапия и покрытие роговицы лоскутом аутоконъюнктивы или амниотической мембраной. Однократные процедуры дают недостаточный эффект. Однако даже при повторных курсах терапии не всегда удается восстановить прозрачность роговицы в полной мере. На протяжении последнего десятилетия ученые достигли значительного прогресса в изучении неангиогенеза органа зрения. Поэтому применение в офтальмологии специфических антиангиогенных препаратов, ранее использовавшихся только в онкологии, привело к революционным изменениям стратегии в лечении заболеваний, сопровождающихся неоваскуляризацией. Главным объектом исследований в антиангиогенной терапии является фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), который известен своими свойствами активировать несколько звеньев в цепи ангиогенеза, в том числе протеолитическую активность, пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, и формирование капиллярной трубки [6]. Существенная роль VEGF в нормальном эмбриональном васкулогенезе и ангиогенезе была показана в исследованиях, выявивших, что инактивация единичного аллеля VEGF у мышей вызывает множественные пороки развития сосудистой системы и гибель плода [4]. Считается, что VEGF является ключевым медиатором в возникновении неоваскуляризации роговицы. Фактор роста эндотелия сосудов выделяется в воспаленной и васкуляризированной роговице. Было обнаружено, что VEGF экскретируется эпителиальными и эндотелиальными клетками роговицы, эндотелиальными клетками сосудов лимбальной сети, фибробластами и макрофагами рубцовой ткани. Концентрация молекул и рецепторов VEGF в патологически измененной роговице значительно превышает таковые в здоровой ткани. Фактор роста эндотелия сосудов проявляет свою активность, соединяясь с трансмембранными рецепторами эндотелиальных клеток, особенно VEGFR-1 (Flt-1) and VEGFR-2 (KDR/Flk-1). Это приводит к фосфорилированию внутриклеточных частей рецепторов,

что в свою очередь запускает дальнейший каскад внутриклеточных превращений в рецепторах [33]. Такие ингибиторы VEGF как пегаптаниб (Macugen®), ранибизумаб (Lucentis®) и бевацизумаб (Avastin®) в настоящее время применяются в лечении неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации, пролиферативной диабетической ретинопатии и посттромботической ретинопатии. Однако, есть сообщения об off-label использовании бевацизумаба для лечения неоваскуляризации роговицы. Бевацизумаб - рекомбинантное полноразмерное человеческое моноклональное антитело, которое связывает и блокирует биологическую активность пяти человеческих изоформ VEGF-A (VEGF-115, -121, -165, -189, -206). Таким образом, бевацизумаб предотвращает контактирование VEGF-A с его эндотелиальными рецепторами, однако не влияет на другие формы фактора роста эндотелия сосудов. Исследования на животных показали, что системное применение бевацизумаба угнетает воспалительную роговичную неоваскуляризацию [3, 30]. В эксперименте показаны безопасность и эффективность препарата в отношении снижения неоваскуляризации роговицы без локальных и системных побочных эффектов [9, 20] при использовании его в виде инстилляций [10, 21, 46] и субконъюнктивально [1, 11, 13]. К тому же, было выяснено, что бевацизумаб может быть использован в предоперационной подготовке к сквозной кератопластике [28]. Множество аспектов топического применения бевацизумаба, включая оптимальную дозировку, безопасность длительного применения и длительность терапевтического эффекта, на сегодняшний момент изучены недостаточно и остаются дискуссионными.

Неоваскулярная глаукома (НГ) – одна из тяжелых форм рефрактерной глаукомы, когда поздняя диагностика и недостаточный уход могут привести к полной потере зрения, и глаза, как органа. Ранняя диагностика заболевания и последующее лечение являются основными факторами профилактики развития НГ. Ишемия сетчатки - это наиболее частая причина большинства случаев развития НГ. Проллиферативная диабетическая ретинопатия и окклюзия вен сетчатки, являясь по своему патогенезу ишемическими процессами, могут привести к формированию новообразованных сосудов в радужной оболочке и в углу передней камеры, вызывая развитие неоваскулярной глаукомы. В литературе описаны случаи других состояний глаза, различного генеза, ассоциированных с развитием неоваскулярной глаукомы [16, 18, 24, 37, 38, 40-44, 48]:

1. Глазной ишемический синдром:

- окклюзия каротидных артерий,
- синдром Takayasu,
- каротидно-кавернозная фистула,
- гигантоклеточный артериит,
- синдром Wyburn-Mason,
- операции при страбизме;
- 2. Радиационные поражения;
- 3. Опухоли:
 - меланома хориоидеи,
 - метастазы в сосудистую оболочку,
 - медуллоэпителиома,
 - ретинобластома,
 - пигментная цилиарная аденокарцинома,
 - метастатическая злокачественная лимфома;
- 4. Другие:
 - увеит,
 - васкулит сетчатки,
 - болезнь Coats,
 - саркоидоз,
 - X-сцепленный ретиношизис,
 - хроническая отслойка сетчатки,
 - ретинопатия недоношенных,
 - системная криоглобулинемия.

Неоваскулярная глаукома имеет стадийное развитие:

1. Неоваскуляризация радужной оболочки: мелкие розетки растущих сосудов на передней поверхности радужки, в большинстве случаев по зрачковому краю, т.к. данная локализация – место максимальной циркуляции водянистой влаги, содержащей факторы роста. Здесь новообразованные сосуды появляются еще до повышения внутриглазного давления.
2. Вторичная открытоугольная глаукома: неоваскуляризация радужки распространяется на угол передней камеры, сопровождается фиброзом, незаметным при гониоскопии, блокирует трабекулярную сеть и приводит к гипертензии и вторичной глаукоме. Неоваскулярная ткань, обнаруживаемая в трабекулярных пространствах, является одним из факторов, приводящих к повышению ВГД при неоваскулярной глаукоме.
3. Вторичная закрытоугольная глаукома: миофибробласты фиброваскулярной ткани пролиферируют и срастаются, образуя периферические передние синехии, вторичное закрытие угла передней камеры и повышение давления. На модели животных показано присутствие воспалительных элементов в строме радужки, эпителии и на поверхности фиброваскулярной мембраны в процессе формирования неоваскуляризации ра-

дужки [19]. Активная роль воспаления в развитии неоваскулярной глаукомы подтверждается также появлением последней при не ишемических воспалительных заболеваниях глаз (болезнь Vogt-Koyanagi-Harada, эндофтальмит, хронический увеит, гетерохромный иридоциклит Fuchs) [15, 23,32].

Интерлейкин-6 (IL-6) также является фактором, вовлеченным в патогенез неоваскулярной глаукомы. Повышение концентрации IL-6 в водянистой влаге коррелирует со временем появления и степенью распространенности неоваскуляризации радужки у пациентов с неоваскулярной глаукомой на фоне окклюзии ЦВС [7]. Экспрессия IL-6 увеличивается в сетчатке крысы после временной ее ишемии [17]. Содержание трансформирующего фактора (TGF)- β также повышается в водянистой влаге при неоваскулярной глаукоме. Считают, что он вовлечен в процесс формирования и сморщивания неоваскулярных мембран [50].

В ведении пациентов с неоваскулярной глаукомой важно контролировать ишемию тканей глаза с целью купировать рубец радужки и новообразование сосудов угла передней камеры. Панретинальная фотокоагуляция является методом выбора при лечении таких пациентов, несмотря на то, что иногда требуется несколько недель для регрессии неоваскуляризации. В течение этого периода возможно прогрессирование закрытия угла передней камеры, повышение внутриглазного давления и повреждение диска зрительного нерва [12]. Уровни VEGF у пациентов с ишемическими нарушениями сетчатки снижаются после проведения панретинальной лазерной коагуляции [45]. Однако, у большинства пациентов для полного купирования неоваскуляризации радужки недостаточно только лишь лазеркоагуляции, особенно в случаях быстрого прогрессирования заболевания [43, 47].

Фактор роста эндотелия сосудов является одним из регуляторов патологической неоваскуляризации радужки у пациентов с неоваскулярной глаукомой, вторичной на фоне пролиферативной ретинопатии. У таких пациентов повышается концентрация VEGF в водянистой влаге и в 40 раз превышает таковую у пациентов с открытоугольной глаукомой и катарактой. Кроме VEGF, уровни щелочного фактора роста фибробластов, тромбоцитарного фактора роста и инсулиноподобного ростового фактора также имеют большее значение в патогенезе рубцеоза радужной оболочки. Тем не менее, прямое воздействие на VEGF может стать возможной терапевтической стратегией для лечения неоваскуляризации. Снижение активности новообразованных сосудов ведет к снижению освобождения

воспалительных цитокинов из радужки. Внутрикамерные инъекции бевацизумаба сегодня прошли первые стадии клинических испытаний. Было показано, что данный вид терапии снижает уровень VEGF в водянистой влаге и купирует неоваскулярный процесс.

Значительная регрессия неоваскуляризации переднего сегмента и купирование симптомов может наблюдаться уже в течение 48 часов после внутрикамерной инъекции бевацизумаба. Полная ремиссия рубцеоза радужки была достигнута в течение 3 недель после инъекции [5]. В некоторых случаях наблюдался рецидив «ликеджа» спустя 4 недели после введения препарата, что потребовало повторной инъекции [5]. Концентрация VEGF в водянистой влаге снижалась в 10-30 раз через 1 неделю после лечения [27, 40]. Внутрикамерное введение бевацизумаба не оказывает негативного влияния на эндотелий роговицы. В исследованиях не было выявлено значительного прогрессирования полимегализма и плеоморфизма эндотелиальных клеток роговицы [27].

Несколько клинических наблюдений и существующих серий клинических испытаний доказывают краткосрочную эффективность внутрикамерного введения бевацизумаба при лечении неоваскуляризации радужки. В 2007 году Raghuram с соавторами [35] показали, что внутрикамерное введение препарата оказалось успешным в регрессии неоваскулярной мембраны угла передней камеры в слепом глазу с выраженным болевым синдромом, с сохранением терапевтического эффекта больше 6 месяцев наблюдения.

Таким образом, в нескольких исследованиях была достигнута положительная результативность после внутрикамерного введения бевацизумаба в качестве монотерапии. На сегодняшний день также изучается возможность применения комбинированных методов лечения и их эффективность. Пациенты с неоваскулярной глаукомой получали введение препарата в переднюю камеру глаза в сочетании с циклоабляцией и панретинальной лазеркоагуляцией. Наблюдение составляло 6 месяцев и была достигнута относительная стабильность в течении патологического процесса при использовании такой комбинации [34]. Однако, несмотря на обнадеживающие результаты, требуется больше исследований различных комбинаций терапии для достижения долгосрочной эффективности внутрикамерного введения бевацизумаба в лечении неоваскуляризации радужки и угла передней камеры.

Птериgium – достаточно распространенное дегенеративное состояние конъюнктивы, которое

чаще встречается в виде треугольного прорастания конъюнктивальной фиброваскулярной ткани по поверхности роговицы. Конкретные причины возникновения птериgiumа пока не окончательно выяснены. Считают, что данная патология ассоциирована с многочисленными факторами риска (инфракрасным и ультрафиолетовым излучением, травмой, локальным раздражением). Развитие патологического процесса при птериgiumе может приводить к снижению зрения. Гистологически птериgium характеризуется как эластозная дегенерация коллагена и фиброваскулярная пролиферация. Это, в свою очередь, говорит о первичном нарушении в лимбальном роговично-конъюнктивальном барьере и развитием последующей «конъюнктивизации» роговицы с вовлечением процессов воспаления, клеточной пролиферации и ангиогенеза.

В последнее время роль воспалительных процессов и фиброваскулярной пролиферации была описана в виде важного фактора в патогенезе птериgiumа. Множество ростовых факторов (в том числе VEGF), химически стимулирующих ангиогенез, были обнаружены в ткани птериgiumа. Также было доказано, что не только избыточное выделение VEGF, но и отсутствие антиангиогенных факторов играют решающую роль в патогенезе птериgiumа [31].

Лечебная тактика при птериgiumе включает консервативный и оперативный подходы. Применение препаратов искусственной слезы, стероидных и нестероидных противовоспалительных агентов может уменьшить проявления воспаления и купировать субъективные симптомы заболевания (гиперемия конъюнктивы, чувство инородного тела). Несмотря на многочисленные варианты техники оперативного вмешательства при птериgiumе, рецидивы заболевания случаются у 50-80% пациентов. Считается, что рецидивирующий птериgium имеет тенденцию к более бурному фиброваскулярному ответу, чем это отмечается при первичном птериgiumе [2]. Именно поэтому достаточно сложно достичь стабильного эффекта путем только оперативного лечения рецидивирующего птериgiumа. Вследствие этого были предложены различные варианты дополнительного лечения, которое применяется в комбинации с хирургическим удалением птериgiumа и предназначено для профилактики рецидива. К лекарственным средствам, используемым в комбинированном лечении, относятся антимитотические препараты (5-фторурацил и митомин С), кортикостероиды и бета-радиация [39]. Ученые предположили, что субконъюнктивальное введение или инстилляции анти-VEGF агентов при их применении на ранних стадиях

заболевания поможет вызвать регресс соединительной ткани. Также данное терапевтическое воздействие в сочетании с хирургическим вмешательством будет препятствовать рецидивированию птеригиума на более поздних этапах развития болезни.

Некоторые зарубежные исследователи считают, что однократное субконъюнктивальное введение бевацизумаба в зоне лимба не влияет на формирование новообразованных сосудов при рецидивирующем птеригиуме [2]. Другие клинические наблюдения показали регрессию конъюнктивальных микрососудов в птеригиуме после однократного субконъюнктивального введения ранибизумаба в одном случае и бевацизумаба в двух случаях [29]. Однако, рандомизированные проспективные исследования, проведенные на 30 пациентах, свидетельствуют о том, что однократное введение 1,25 мг бевацизумаба после оперативного лечения птеригиума, не оказывает эффекта ни на частоту рецидивов, ни на раннюю послеоперационную конъюнктивальную эритему, ни на заживление роговицы [36]. В нескольких клинических наблюдениях применение бевацизумаба снизило частоту рецидивирующего птеригиума [49], однако, при большем количестве пациентов эти данные были опровергнуты [26]. В большинстве случаев применение анти-VEGF препаратов может только отсрочить рецидив птеригиума [14].

Неоднозначные результаты применения антиангиогенных факторов в лечении птеригиума могут быть вызваны тем, что, не смотря на важную роль ангиогенеза в развитии данной патологии, подавление VEGF может быть недостаточным ввиду наличия в роговице и слезе множества других факторов ангиогенеза и цитокинов. Тот факт, что неоваскулярная ткань при птеригиуме представляет собой смесь старых и новых сосудов также может объяснить отсутствие эф-

фекта от анти-VEGF терапии, поскольку ранее сформировавшиеся сосуды менее чувствительны к антиангиогенной терапии, чем более «молодые». Кроме того, поскольку этиология рецидива птеригиума является многофакторной, терапия направленная исключительно на васкулярный компонент, также может быть малоэффективной.

Имеется вполне очевидная разница в ответе на анти-VEGF терапию при макулярной патологии и при птеригиуме. Это может быть связано с особенностями хориоретинальной неоваскуляризации. Кроме того, анти-VEGF препараты при введении в полость стекловидного тела имеют намного более долгий период полураспада в сравнении с инстилляционным или же субконъюнктивальным путями введения. В последних случаях лекарственный препарат достаточно быстро вымывается, попадая в системный кровоток в результате абсорбции сосудами конъюнктивы [22].

Следовательно, на сегодня данные по эффективности применения антиангиогенных агентов при лечении птеригиума противоречивы, и требуется дальнейшая работа для определения эффективной стратегии лечения пациентов с этой патологией.

ВЫВОДЫ.

Таким образом, на сегодняшний день данные по результатам местного (инстилляционного, субконъюнктивального, внутрикамерного) применения анти-VEGF агентов в лечении неоваскулярной патологии переднего сегмента глаза остаются дискуссионными. Необходимы дополнительные проспективные рандомизированные клинические исследования, с вовлечением достаточного числа пациентов и длительным наблюдением для определения эффективности анти-VEGF средств и выявления оптимальной лечебной тактики, дозировок и путей введения препаратов.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Bahar I. Subconjunctival bevacizumab injection for corneal neovascularization in recurrent pterygium / [Bahar I., Kaiserman I., McAllum P. et al] // *Curr. Eye Res.*- 2008.-№ 33.-P. 23–28.
2. Bahar I. Extensive versus limited pterygium excision with conjunctival autograft: outcomes and recurrence rates / [Bahar I., Kaiserman I., Weisbrod M. et al] // *Curr. Eye Res.*- 2008.-№ 33.-P. 435–440.
3. Bock F. Safety profile of topical VEGF neutralization at the cornea / [Bock F., Onderka J., Rummelt C. et al] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*- 2009.-№ 50.-P. 2095–2102.
4. Carmeliet P., Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele / [Carmeliet P., Ferriere V., Breier G. et al.] // *Nature.*- 1996.-№ 380.-P. 435-439.
5. Chalam K.V. Intracameral Avastin dramatically resolves iris neovascularization and reverses Neovascular glaucoma / [Chalam K.V., Guphta S.K, Grover S., et al.] // *Eur. J. Ophthalmol.*-2008.-№ 18.-P. 255–262.
6. Chang J.H. Corneal neovascularization / [Chang J.H., Gabison E.E., Kato T. et al.] // *Curr. Opin. Ophthalmol.*- 2001.-№ 12.-P. 242–249.
7. Chen K.H. Increased interleukin-6 in aqueous humour of neovascular glaucoma / [Chen K.H., Wu C.C., Roy S. et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*- 1999. -№ 40-P. 2627-32.
8. Dana M.R. Loss and restoration of immune privilege in eyes with corneal neovascularization / Dana M.R, Strellein J.W. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*- 1996.- № 37.-P. 2485–2494.
9. Dastjerdi M.H. Topical bevacizumab in the treatment of corneal neovascularization: results of a prospective,

- open label, noncomparative study / [Dastjerdi M.H., Al-Arfaj K.M., Nallasamy N. et al.] // *Arch. Ophthalmol.* -2009.-№ 127.- P. 381–389.
10. De Stafeno J.J. Topical bevacizumab therapy for corneal neovascularization / De Stafeno J.J., Kim T. // *Arch. Ophthalmol.* -2007.- №125.- P.834–836.
 11. Doctor P.P. Subconjunctival bevacizumab for corneal neovascularization / Doctor P.P., Bhat P.V., Foster C.S. // *Cornea.* -2008.-№ 27.-P. 992–995.
 12. Ehlers J.P. Comparison intravitreal bevacizumab/panretinal photocoagulation versus panretinal photocoagulation alone in the treatment of neovascular glaucoma / [Ehlers J.P., Spirn M.J., Lam A. et al.] // *Retina.* - 2008.-№ 28.-P.696–702.
 13. Erdurmus M. Subconjunctival bevacizumab for corneal neovascularization / Erdurmus M., Totan Y. // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* -2007.-№ 245.-P.1577–1579.
 14. Fallah M.R. Efficacy of topical bevacizumab for inhibiting growth of impending recurrent pterygium / [Fallah M.R., Khosravi K., Hashemian M.N. et al.] // *Curr. Eye Res.* - 2010.-№ 35.-P.17–22.
 15. Feys J. Interleukin-6 and other cytokines in the aqueous humour in uveitis and endophthalmitis / Feys J., Emond J.P., Salvanet-Bouccara A., Dublanchet A. // *J. Fr. Ophthalmol.* - 1994.-№ 17.-P. 634-9.
 16. Gaskin B.J. Neovascular glaucoma and sarcoidosis / Gaskin B.J., Danesh-Meyer H.V. // *Eye.* -2005.-№ 19.- P. 599-601.
 17. Hangai M. Increased cytokine expression in rat retina following transient ischemia / Hangai M., Yoshimura N., Honda Y. // *Ophthalmic Res.* - 1996.-№ 28.-P. 248-54.
 18. Hayreh S.S. Neovascular glaucoma // *Prog. Retin. Eye Res.* - 2007.- № 26.-P. 470-85.
 19. Hjelmeland L.M. An experimental model of ectropion uveae and iris neovascularization in the cat / [Hjelmeland L.M., Steward M.W., Li J. et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* -1992.-№ 33.-P.1796-1803.
 20. Jacobs D.S. Bevacizumab for corneal neovascularization / [Jacobs D.S., Lim M., Carrasquillo K.G. et al.] // *Ophthalmology.* - 2009.-№ 116.-P. 592–593.
 21. Kim S.W. The effect of topical bevacizumab on corneal neovascularization / [Kim S.W., Ha B.J., Kim E.K. et al.] // *Ophthalmology.* - 2008.-№ 115.-P. 33–38.
 22. Krader C.G. Pterygia. Anti-angiogenic therapy supported by scientific rationale, but not by trial results // *Eurotimes.* -2013.-V17/18.-№12/1.- P.13.
 23. Lappin M.R. Elevated interleukin-6 activity in aqueous humor of cats with uveitis / Lappin M.R., Dow S.W., Reif J.S., Chavkin M.J. // *Vet. Immunol. Immunopathol.* - 1997. - № 58.- P. 17-26.
 24. Lee J. Preretinal neovascularisation associated with choroidal melanoma / [Lee J., Logani S., Lakosha H. et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* -2001.-№ 85.-P.1309-12.
 25. Lee P. Ocular neovascularization: an epidemiologic review / Lee P., Wang C.C., Adamis A.P. // *Surv. Ophthalmol.* -1998.-№ 43.-P 245–269.
 26. Leippi S. Antiangiogenic therapy for pterygium recurrence (in German) / Leippi S., Grehn F., Geerling G. // *Ophthalmologie.* - 2009.-№ 106.-P. 413–419.
 27. Lim T.H. Concentration of vascular endothelial growth factor after intracameral bevacizumab injection in eyes with neovascular glaucoma / [Lim T.H., Bae S.H. Cho Y.J. et al.] // *Korean J. Ophthalmol.* - 2009.-№ 23.-P.188–192.
 28. Mackenzie S.E. Bevacizumab (Avastin) for corneal neovascularization-corneal light shield soaked application / Mackenzie S.E., Tucker W.R., Poole T.R. // *Cornea.* - 2009.-№ 28.-P. 246–247.
 29. Mansour A.M. Treatment of inflamed pterygia or residual pterygial bed // *Br. J. Ophthalmol.* - 2009.-№ 93.-P. 864–865.
 30. Manzano R.P. Inhibition of experimental corneal neovascularization by bevacizumab (Avastin) / [Manzano R.P., Peyman G.A., Khan P. et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* - 2007.-№ 91.-P. 804–807.
 31. Mauro J. Pterygia: pathogenesis and the role of subconjunctival bevacizumab in treatment / Mauro J., Foster C.S. // *Semin. Ophthalmol.* -2009.-№ 24.-P. 130–134.
 32. Norose K. Dominance of activated T cells and interleukin-6 in aqueous humor in Vogt-Koyanagi-Harada disease / [Norose K., Yano A., Wang X.C. et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* - 1994.-№ 35.- P. 33-9.
 33. Penn J.S. Vascular endothelial growth factor in eye disease / [Penn J.S., Madan A., Caldwell R.B. et al.] // *Prog. Retin. Eye Res.* - 2008.-№ 27.-P. 331–371.
 34. Qureshi K. Intracameral bevacizumab for rubeotic glaucoma secondary to retinal vein occlusion / Qureshi K., Kashani S., Kelly S.P. // *Int. Ophthalmol.* -2009.-№29.-P.537–539.
 35. Raghuram A. Intracameral injection of bevacizumab (Avastin) to treat anterior chamber neovascular membrane in a painful blind eye / Raghuram A., Saravanan V.R., Narendran V. // *Indian J. Ophthalmol.* - 2007.-№ 55.-P. 460–462.
 36. Razeghinejad M.R. Preliminary results of subconjunctival bevacizumab in primary pterygium excision / [Razeghinejad M.R., Hosseini H., Ahmadi F. et al.] // *Ophthalmic Res.* - 2009.-№ 43.-P.134–138.
 37. Rosenfeld P.J. Outcomes of vitreoretinal surgery in patients with X-linked retinoschisis / [Rosenfeld P.J., Flynn Jr. H.W., McDonald H.R. et al.] // *Ophthalmic Surg. Lasers.* - 1998.-№ 29.-P.190-7.
 38. Salmon J.F. Neovascular glaucoma as a complication of retinal vasculitis in Crohn disease / Salmon J.F., Ursell P.G., Frith P. // *Am. J. Ophthalmol.* - 2000.- №130.-P.528-30.
 39. Sánchez-Thorin J.C. Meta-analysis on the recurrence rates after bare sclera resection with and without mitomycin C use and conjunctival autograft placement in surgery for primary pterygium / Sánchez-Thorin J.C., Rocha G., Yelin J.B. // *Br. J. Ophthalmol.* -1998.- №82.-P.661–665.
 40. Sawada O. Vascular endothelial growth factor in aqueous humor before and after intravitreal injection of bevacizumab in eyes with diabetic retinopathy / [Sawada O., Kawamura H., Kakinoki M. et al.] // *Arch. Ophthalmol.* - 2007.- № 125.-P.1363–1366.
 41. Schalenbourg A. Iridocyclectomy for neovascular glaucoma caused by proton-beam radiotherapy of pigmented ciliary adenocarcinoma / Schalenbourg A.,

- Coupland S., Kacperk A., Damato B. // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.- 2008.-№ 246.-P.1499-1501.
42. Shields C.L. Neovascular glaucoma from advanced Coats disease as the initial manifestation of facioscapulohumeral dystrophy in a 2-year-old child / [Shields C.L., Zahler J., Falk N. et al.] // Arch. Ophthalmol.- 2007.-№ 125.-P.840-2.
43. Sivak-Callcott J.A. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of neovascular glaucoma / Sivak-Callcott J.A., O'Day D.M., Gass J.D., Tsai J.C. // Ophthalmology.- 2001.-№ 108.-P.1767-1776.
44. Telander D.G. Rubeosis and anterior segment ischemia associated with systemic cryoglobulinemia / Telander D.G., Holland G.N., Wax M.B., Van Gelder R.N. // Am. J. Ophthalmol.- 2006.-№ 142.-P.689-90.
45. Tripathi R.C. Increased level of vascular endothelial growth factor in aqueous humor of patients with neovascular glaucoma / [Tripathi R.C., Li J., Tripathi B.J. et al.] // Ophthalmology.- 1998.-№ 105.-P. 232-237.
46. Uy H.S. Topical bevacizumab and ocular surface neovascularization in patients with Stevens-Johnson syndrome / Uy H.S., Chan P.S., Ang R.E. // Cornea.- 2008.-№ 27.-P.70-73.
47. Wand M. Effects of panretinal photocoagulation on rubeosis iridis, angle neovascularization and Neovascular glaucoma / [Wand M., Dueker D.K., Aiello L.M. et al.] // Am. J. Ophthalmol.- 1978.-№ 86.-P. 332-339.
48. Wen J.C. Treatment of radiation retinopathy following plaque brachytherapy for choroidal melanoma / Wen J.C., McCannel T.A. // Curr. Opin. Ophthalmol.- 2009.- № 20.-P. 200-4.
49. Wu P.C. Topical bevacizumab eyedrops for limbal-conjunctival neovascularization in impending recurrent pterygium / [Wu P.C., Kuo H.K., Tai M.H. et al.] // Cornea.- 2009.-№ 28.-P.103-104.
50. Yu X.B. Increased levels of transforming growth factor-beta1 and beta2 in the aqueous humor of patients with Neovascular glaucoma / [Yu X.B., Sun X.H., Dahan E. et al.] // Ophthalmic Surg. Lasers Imaging.- 2007.- № 38.-P. 6-14.

Ю.А. Дёмин¹, П.В. Белецкая²

Харківська медична академія післядипломної освіти¹

Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України²

Застосування антиваскулярних ендотеліальних факторів росту при патології переднього сегменту ока

Резюме. Проангіогенні фактори росту, здебільшого VEGF (vascular endothelial growth factor), відіграють значну роль у розвитку патології переднього сегменту ока, яка пов'язана з неоваскуляризацією. Новоутворені судини рогівки призводять до зниження її прозорості та погіршення зорових функцій. Неоваскуляризація райдужної оболонки ока (рубеоз) та кута передньої камери, що викликані ішемічної ретинопатії, зазвичай, призводить до розвитку неоваскулярної глаукоми та втрати зору. Птеригіум, поряд з іншими патогенетичними факторами, характеризується фіброваскулярною проліферацією та може стати причиною зниження зору. За останнє десятиріччя було запропоновано декілька антиангіогенних препаратів для лікування неоваскулярної патології заднього сегменту ока. Однак, бевацизумаб також неофіційно використовують у вигляді інстиляцій або ін'єкцій у передню камеру для лікування неоваскулярної патології переднього сегменту з багатообіцяючими результатами.

Ключові слова: неоваскуляризація рогівки, передній сегмент ока, рубец райдужної оболонки, неоваскулярна глаукома, птеригіум, VEGF

Y.A. Dyomin¹, P.V. Biletska²

Kharkiv medical academy of post-graduate education¹

Institute for problems of cryobiology and cryomedicine of the NAS of Ukraine²

Application of antivascular endothelial growth factors in diseases of anterior segment of an eye

Summary. Proangiogenic growth factors, mainly VEGF (vascular endothelial growth factor) play a significant role in anterior segment diseases, characterized by neovascularization. Newly grown vessels in the cornea can lead to an impairment of its transparency and visual acuity. Under physiologic conditions the cornea has the unique feature of being avascular, actively maintained by expression of antiangiogenic and antilymphangiogenic factors. Under pathologic conditions, vessels invade the cornea from the limbal vascular plexus. Corneal neovascularization (NV) is a final pathway common to numerous ocular insults and disorders such as infection, inflammation, ischemia, degeneration, loss of the limbal stem cell barrier and trauma. An impaired visual acuity is not the only negative result of newly grown corneal vessels. Corneal NV leads to the loss of the immune privilege of the cornea. The result is a worsening of the prognosis of penetrating keratoplasty being a major cause for corneal graft rejection. On the other hand, various risk

factors have been shown to be associated with an increased likelihood of corneal NV after penetrating keratoplasty. The classic treatment (steroids, non-steroid anti-inflammatory agents, laser photocoagulation, fine-needle diathermy, photodynamic therapy and restoration of the ocular surface with the use of conjunctival, limbal or amniotic membrane transplantation) is often ineffective, requiring multiple treatment sessions. Last few years the rapid progress in angiogenesis research has led to the development of several novel, specific antiangiogenic drugs for use in both oncology and ophthalmology. A major focus of the research into antiangiogenic therapy is vascular endothelial growth factor (VEGF), which is known to promote several steps in angiogenesis, including proteolytic activities, endothelial cell proliferation, endothelial cell migration and capillary tube formation. Neovascularization of the iris (rubeosis iris's) and the anterior chamber angle are caused by ischemic retinopathies, usually leading to neovascular glaucoma with serious loss of vision. Neovascular glaucoma is a potentially devastating glaucoma, where delayed diagnosis or poor management can result in complete loss of vision or, quite possibly, loss of the globe itself. Retinal ischemia is the most common and important mechanism in most cases that result in the anterior segment changes causing neovascular glaucoma. The disease management usually attempts to control the ocular ischemia, aiming at a regression of the iris rubeosis. Panretinal photocoagulation is the only routine treatment of choice. However, it often takes several weeks to induce neovascular regression. During this period, progressive angle closure and optic nerve damage may occur as a result of the elevated intra-ocular pressure. VEGF levels are indirectly reduced after panretinal photocoagulation in patients with ischemic retinal disorders. However, panretinal photocoagulation alone is not successful in halting iris neovascularization in every patient, especially those with severe and rapid neovascular progression. VEGF is an important regulator of pathological neovascularization of the iris in patients with neovascular glaucoma secondary to proliferative vasculopathies. A pterygium is characterized, amongst others, by fibrovascular proliferation and may have vision threatening consequences if left untreated. Many growth factors, amongst them VEGF, chemically stimulate angiogenesis and have been observed in fibroblastic and inflammatory pterygium cells. It has been suggested that not only an overexpression of VEGF, but also the absence of angiogenesis inhibitors plays a decisive role in the pathogenesis of pterygium. Several antiangiogenic drugs have evolved in the last decade, mainly used for the treatment of neovascularization in posterior pole. Though bevacizumab is also widely used off-label, in topic form or as an intracameral injection, to treat anterior segment neovascularization with encouraging results.

Key words: corneal neovascularization, ocular anterior segment, rubeosis iris's, neovascular glaucoma, pterygium, VEGF.



УДК 616.133.321-005.7

С.О. Риков, С.А. Сук, С.Г. Саксонов, О.В. Топольницька

ЗАСТОСУВАННЯ ІНТРААРТЕРІАЛЬНОГО ТРОМБОЛІЗИСУ

ПРИ ОКЛЮЗІЇ ЦЕНТРАЛЬНОЇ АРТЕРІЇ СІТКІВКИ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

КМКОЛ «Центр мікрохірургії ока», Київ

Резюме. Гостра оклюзія центральної артерії сітківки є важливою невирішеною проблемою в сучасній офтальмології. Впродовж останніх років в літературі зустрічаються описи застосування локального інтраартеріального тромболізу для лікування оклюзії центральної артерії сітківки.

У статті проведено аналіз мультицентрового рандомізованого контрольованого клінічного дослідження (the European Assessment Group for Lysis in the Eye Study), яке порівнювало ефективність локального інтраартеріального фібринолізу із стандартним консервативним лікуванням.

Проаналізовано також 8 нерандомізованих досліджень з кількістю пацієнтів більше 5, які вивчали лікування неартеритичного тромбозу центральної артерії сітківки за допомогою інтраартеріального тромболізу. Описано техніку проведення локального тромболізу, вказано клінічні особливості, які слід враховувати при оклюзії центральної артерії сітківки.

Автори не дійшли однозначних висновків про ефективність застосування локального тромболізу при оклюзії центральної артерії сітківки, оскільки проаналізовані дослідження мають суттєві недоліки, тому дана проблема