

**А. В. Сердюк***

Дніпровський державний медичний університет МОЗ України, Дніпро, Україна
<https://orcid.org/0000-0003-4909-8662>

Сироваткові L- та E-селектини як предиктори тяжкості та швидкого прогресування діабетичної ретинопатії при діабеті 2 типу

Актуальність. Діабетична ретинопатія (ДР) на тлі цукрового діабету 2 типу (ЦД2) характеризується гетерогенністю перебігу, а прогнозування швидкого прогресування після стартового лікування потребує доступних системних маркерів ендотеліальної активації та запалення.

Ціль: оцінити сироваткові рівні L селектину (LS) та E селектину (ES) як маркери тяжкості ДР і предиктори її швидкого прогресування.

Матеріали та методи. У проспективному когортному дослідженні обстежено 136 пацієнтів із ЦД2 та ДР, стадійованою за критеріями ВООЗ як непроліферативна (НПДР), препроліферативна (ППДР) і проліферативна (ПДР). Вихідні рівні LS/ES визначали імуоферментним методом. Клінічну траєкторію оцінювали через 1-2 роки, виокремлюючи відсутність/повільне прогресування (grade 0-1) і швидке прогресування (grade 2) ДР. Використано непараметричні тести, логістичну регресію з корекцією на вік, тривалість ЦД2 і систолічний артеріальний тиск та ROC аналіз.

Результати. Концентрації LS і ES монотонно зростали зі стадією ДР ($p < 0.001$): LS – 25.95, 55.65 та 67.15 нг/мл при НПДР/ППДР/ПДР; ES – 24.30, 62.30 та 70.55 нг/мл відповідно. У скоригованій порядковій регресії підвищення маркерів на 10 нг/мл асоціювалося з переходом до тяжкої стадії ДР (OR 3.97 для LS; OR 5.77 для ES; обидва $p < 0.001$). Їхні високі вихідні рівні передбачали швидке прогресування захворювання (скориговані OR на 10 нг/мл: 4.77 для LS та 2.39 для ES; обидва $p < 0.001$). LS мав відмінну дискримінацію швидкого прогресування ДР (AUC 0.932; поріг 40.6 нг/мл), тоді як ES найкраще ідентифікував наявну ПДР (AUC 0.892; поріг 50.0 нг/мл).

Висновки. LS і ES є системними маркерами тяжкості ДР та незалежними предикторами її швидкого прогресування протягом 1–2 років, втім порогові значення потребують зовнішньої валідації.

Ключові слова: діабетична ретинопатія; цукровий діабет 2 типу; L-селектин; E-селектин; ендотеліальна дисфункція; біомаркери; прогресування захворювання; стратифікація ризику.

АКТУАЛЬНІСТЬ

Глобальний тягар цукрового діабету (ЦД) продовжує зростати та визначає значну частку хронічної захворюваності й інвалідизації. За оцінками International Diabetes Federation (IDF), у 2021 році на ЦД страждали понад півмільярда дорослих віком 20-79 років, а до 2045 року прогнозується подальше суттєве збільшення цього показника [1]. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) також констатує різке зростання кількості людей, які живуть із ЦД (830 млн у 2022 році), та підкреслює його внесок у розвиток сліпоти, ниркової недостатності, серцевосудинних подій і передчасну смертність [2].

З огляду на те, що абсолютна більшість випадків припадає на ЦД 2 типу (ЦД2), збільшується контингент осіб із тривалою метаболічною експозицією, у яких мікросудинні ускладнення набувають провідної клінічної ролі.

Діабетична ретинопатія (ДР) є найпоширенішим мікросудинним ускладненням ЦД і одним із головних чинників попереджуваної втрати зору у працездатному віці. У метааналізі популяційних досліджень глобальна поширеність ДР серед осіб із ЦД становила близько 22 %, а частка «загрозової для зору» ДР – понад 6 % із прогнозованим

Suggested Citation:

Serdyuk AV. Serum L- and E-selectins as predictors of severity and rapid progression of diabetic retinopathy in type 2 diabetes. Med Sci Ukr. 2026;22(1):32–41. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2026.04>

*Corresponding author (anton777serdiyk@gmail.com)



зростанням абсолютної кількості хворих у найближчі десятиліття [3]. У клінічній практиці саме своєчасне виявлення прогресуючих форм ДР та раннє втручання визначають імовірність збереження зорових функцій; це відображено в сучасних настановах American Academy of Ophthalmology (AAO), які наголошують на стандартизованій оцінці тяжкості ДР та регулярному офтальмологічному моніторингу пацієнтів із ЦД [4].

Сучасна концепція ДР виходить за межі суто мікроангіопатії і розглядає захворювання як нейросудинний синдром із взаємопов'язаними судинними, нейрогліальними та імунозапальними компонентами [5]. Гіперглікемія, тривалість ЦД, артеріальна гіпертензія та супутні кардіометаболічні розлади визначають базовий ризик виникнення й прогресування ретинального ураження, однак істотна міжіндивідуальна варіабельність перебігу свідчить про роль додаткових патобіологічних детермінант [5]. Попри доказову ефективність панретинальної лазерної коагуляції (ПРЛК) та інтравітреальної терапії інгібіторами васкулоендотеліального фактора росту (vascular endothelial growth factor, VEGF) у зниженні ризику тяжких ускладнень, значна частка пацієнтів демонструє субоптимальну відповідь або зберігає тенденцію до прогресування, що актуалізує пошук системних маркерів для прогнозування клінічної траєкторії та персоналізації спостереження [4, 5].

Запалення та ендотеліальна дисфункція вважаються ключовими механізмами, які пов'язують метаболічні порушення при ЦД2 із мікросудинним ушкодженням у сітківці. Хронічне низькоградієнтне запалення сприяє активації лейкоцитів і ендотелію, зростанню оксидативного стресу, порушенню гематоретинального бар'єра та формуванню мікротромбозу і капілярної неперфузії – процесів, що передують ішемії та неоваскуляризації [6-8]. У патогенезі ДР важливе місце посідає лейкостаз – адгезія та затримка лейкоцитів у просвіті ретинальних капілярів із подальшим локальним ушкодженням ендотелію; експериментальні дані демонструють, що інгібування адгезивних взаємодій здатне зменшувати судинну проникність і запальні зміни в сітківці при ЦД [8-10]. Таким чином, молекули адгезії розглядаються не лише як маркери, але й як потенційні медіатори прогресування ДР.

Критичним етапом трансендотеліальної міграції лейкоцитів є каскад адгезії, у якому первинне прикочування (rolling) забезпечують селектини, а стабільну адгезію – інтегрини та їхні ліганди [11]. Лселектин (LS, CD62L) конститутивно експресується на більшості циркулюючих лейкоцитів і бере участь у їхньому хоумінгу та рекрутингу; Еселектин (ES, CD62E) індукується на активованих ендотеліальних клітинах у відповідь на прозапальні стимули і відображає ендотеліальну активацію [12].

Протеолітичне «зрізання» (shedding) позаклітинних доменів зумовлює появу розчинних форм (soluble selectins) у плазмі/сироватці, які можуть відображати інтенсивність запальної та ендотеліальної відповіді при ЦД і його ускладненнях [12].

Таким чином, у клінічних дослідженнях у пацієнтів із ЦД2 описано підвищення сироваткових рівнів розчинного LS у разі наявності ДР і зв'язок даного маркера з показниками глікемічної експозиції [13], а також асоціації між ретинальним ураженням, змінами клітинної експресії CD62L і концентрацією циркулюючого LS [14]. Для ES повідомляли підвищення сироваткових рівнів при ретинопатії та їхній зв'язок із тяжкими її стадіями, зокрема в контексті інших розчинних адгезивних молекул [15, 16]. Водночас наявні результати є неоднорідними, що частково може відображати відмінності популяцій, критеріїв фенотипування та дизайну досліджень.

Окремий інтерес становить прогностичний потенціал селектинів. У одному з проспективних досліджень показано, що розчинний ES може виступати предиктором розвитку ДР у хворих на ЦД2, тоді як дискримінаційна цінність інших адгезивних маркерів була обмеженою [17]. Крім того, у когортному спостереженні продемонстровано, що циркулюючі селектини (зокрема LS) асоційовані з майбутнім розвитком мікросудинних ускладнень, включно з ДР, що підсилює аргументи на користь їхнього використання у стратифікації ризику [18]. Разом із тим у клінічній офтальмології досі бракує прагматичних, валідованих системних біомаркерів, здатних одночасно відображати тяжкість ДР та прогнозувати її швидке прогресування після стартового лікування [19]. У цьому контексті кількісна оцінка сироваткових рівнів LS та ES як доступних маркерів ендотеліальної активації та лейкоцитарного рекрутингу може мати прикладне значення для виділення пацієнтів із високим ризиком несприятливої траєкторії та оптимізації інтенсивності спостереження.

Ціль: оцінити сироваткові рівні L селектину (LS) та Еселектину (ES) як маркери тяжкості ДР і предиктори її швидкого прогресування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Усі дослідження були проведені з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 р., з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000 р.) та відповідали чинному законодавству України. На проведення дослідження був отриманий дозвіл комісії з етики та академічної доброчесності Національного університету охорони здоров'я України

імені П. Л. Шупика. Усі пацієнти, залучені у дослідження, надали інформовану згоду на участь. За дизайном дослідження було когортним та проспективним.

У дослідження включено 136 пацієнтів із ЦД2 та ДР. Стадію ДР визначали на вихідному етапі за критеріями ВООЗ і класифікували як: непроліферативна ДР (НПДР), препроліферативна ДР (ППДР) та проліферативна ДР (ПДР). Ефективність стартового лікування та траєкторію захворювання оцінювали проспективно через 1-2 роки, розподіляючи пацієнтів на групи з відсутністю/повільним прогресуванням (grade 0-1) або швидким прогресуванням ДР (grade 2). Відсутність прогресування констатували за умови стабільності офтальмологічних параметрів; повільне прогресування – у разі погіршення окремих показників; швидке прогресування фіксували при переході захворювання на наступну стадію та/або суттєвому погіршенні більшості клінічних характеристик (зокрема, у пацієнтів із ПДР).

Упродовж дворічного періоду спостереження хворі отримували диференційоване лікування. Пацієнтам із НПДР проводили консервативну терапію, яка складалася з корекції глікемії, нормалізації показників гемостазу, застосування ангіопротекторів і метаболічних засобів, а також призначення статинів та фібрів за клінічними показаннями. Хворим із ППДР та ПДР виконували лазерні втручання у вигляді ПРЛК та, за потреби, фокальної лазерної коагуляції. Крім того, цим когортам переважно призначали курс анти-VEGF-терапії, що включав 5 щомісячних інтравітреальних ін'єкцій. Хірургічне втручання застосовували здебільшого в пацієнтів із ПДР: воно полягало у виконанні трипортової закритої субтотальної вітректомії (25 Ga) у поєднанні з етапом ПРЛК, видаленням епіретинальних мембран та ендотампонадою (залежно від стадії патологічного процесу використовували 18 % газоповітряну суміш C_3F_8 або силіконову олію 5700 мПа). Також для пацієнтів із ППДР та ПДР часто застосовували комбінований підхід, що поєднував інтравітреальні введення анти-VEGF-препаратів, ПРЛК та закрити трипортову субтотальну вітректомію 25 Ga.

Усім пацієнтам були виконані загальноприйнятні офтальмологічні обстеження: візометрія на проекторі тестових знаків Huvitz CCP-3100 та цифровому фороптері HDR-7000 Huvitz; статична периметрія на приладі Humphrey Field Analyzer model 740i фірми Carl Zeiss Meditec; рефрактометрія на авторефрактометрі HRK-7000 Huvitz; тонометрія на автоматичному безконтактному тонометрі Huvitz HNT-7000; кератопахіметрія на приладі OculusPentacam AXL; біомікроскопія на щільній лампі SLM-2ER Kanghua; гоніоскопія з використанням контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана Ocular; офтальмоскопія за допомогою лінз Volk

Digital wide field та контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана Ocular; оптична когерентна томографія на приладі Optoview RTVue RT-100, 100-2; за необхідності – фотографування очного дна за допомогою фундус-камери TOPCON TRS-NW7SF; за показаннями проводили флуоресцентну ангіографію.

У сироватці крові визначали вихідні рівні L-селектину (LS, нг/мл) та E-селектину (ES, нг/мл) імуноферментним методом «Human sE-selectin INSTANT ELISA™ Kit» виробництва Invitrogen ThermoFisher Scientific (USA) із застосуванням плашкового фотометра STAT FAX303/Plus (Awareness Technology, Inc., США), а також збирали дані щодо клініко-демографічних показників, зокрема віку, тривалості ЦД2 та рівня систолічного артеріального тиску (САТ).

Статистичний аналіз виконували у середовищі EZR v.1.54 (графічний інтерфейс до R statistical software v.4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Австрія) [20]. Нормальність розподілу неперервних показників оцінювали критерієм Шапіро-Вілка; з огляду на переважно відмінний від нормального розподіл неперервні дані подано як медіана (Me) та міжквартильний інтервал [Q1-Q3], категоріальні – як n (%). Для порівняння рівнів селектинів між трьома стадіями ДР застосовували критерій Краскала-Волліса, а між двома незалежними групами – критерій Манна-Вітні. Відмінності часток між групами оцінювали χ^2 -критерієм Пірсона.

Асоціації маркерів із тяжкістю ДР оцінювали порядковою логістичною регресією (модель пропорційних шансів). Зв'язок із наявністю ПДР та ризиком швидкого прогресування оцінювали бінарною логістичною регресією. Для обох типів моделей розраховували відношення шансів (odds ratio, OR) та 95 % довірчий інтервал (95 % CI) для збільшення маркера на 10 нг/мл. Будували нескориговані (crude) моделі та скориговані моделі з урахуванням віку, тривалості ЦД2 та САТ як потенційних конфундерів. Для оцінки градієнта ризику та виявлення можливого дозозалежного ефекту додатково застосовували квартильний аналіз. Значення вихідних концентрацій LS та ES були категоризовані на квартилі (Q1-Q4). Відмінності часток ПДР та швидкого прогресування між квартилями оцінювали за допомогою χ^2 -критерія, а наявність лінійного тренду через упорядковані квартилі перевіряли тестом тренду (Cochran-Armitage). Дискримінаційну здатність селектинів оцінювали ROC (receiver operating characteristic)-аналізом із розрахунком площі під кривою (area under the curve, AUC) та 95 % CI за методом DeLong. Оптимальний поріг визначали за індексом Юдена з подальшим розрахунком чутливості, специфічності та позитивної/негативної прогностичної цінності (PPV/NPV) для досліджуваної вибірки. Рівень статистичної значущості становив $p < 0.05$; усі тести були двобічними. У межах кожного аналізу застосовували підхід complete-case.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження було включено 136 пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу (ЦД2) та діабетичною ретинопатією (ДР), у яких визначали вихідні рівні розчинних молекул адгезії – LS та ES. За вихідною стадією ДР пацієнти розподілилися наступним чином: НПДР – 60 (44.1 %) осіб, ППДР – 42 (30.9 %), ПДР – 34 (25.0 %). За результатами 1-2-річного проспективного спостереження після стартового лікування, відсутність прогресування ДР (grade 0) було зафіксовано у 28 (20.6 %) пацієнтів, повільне прогресування (grade 1) – у 29 (21.3 %), тоді як швидке прогресування (grade 2) виявили у 79 (58.1 %) хворих. Вік хворих суттєво не відрізнявся залежно від стадії захворювання: у групі НПДР медіана віку становила 65 [59-71.25] років, при ППДР – 64 [56.25-69.75] роки, а в пацієнтів із ПДР – 65 [61.25-70.75] років ($p = 0.277$ за критерієм Краскела-Волліса). Це дозволило нівелювати вплив вікового фактора при прямому міжгруповому порівнянні.

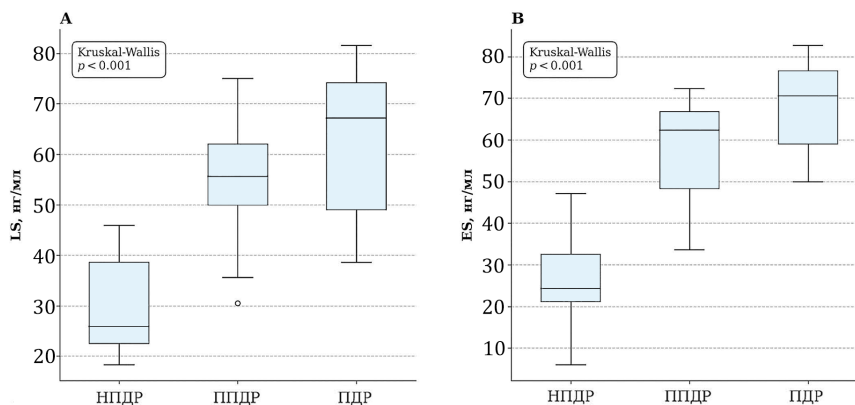


Рисунок 1. Розподіл базових концентрацій L-селектину (А) та E-селектину (В) у пацієнтів із НПДР, ППДР та ПДР

Примітки: Дані подано у вигляді ящиківих діаграм (boxplots), де горизонтальна лінія відображає медіану, ящик – міжквартильний інтервал (IQR), вуса – $1.5 \times IQR$. Міжгрупові відмінності оцінено критерієм Краскела-Волліса ($p < 0.001$ для обох маркерів). ДР – діабетична ретинопатія; НПДР – непроліферативна ДР; ППДР – препроліферативна ДР; ПДР – проліферативна ДР; LS – L-селектин; ES – E-селектин

Пацієнти з наявною ПДР мали достовірно вищі рівні LS (67.15 проти 38.60 нг/мл, $p < 0.001$) та ES (70.55 проти 35.05 нг/мл, $p < 0.001$) порівняно з об'єднаною групою НПДР/ППДР (критерій Манна-Вітні). Схожа закономірність спостерігалася і для проспективної кінцевої точки: в осіб зі швидким прогресуванням (grade 2) базові рівні LS (57.60 проти 25.40 нг/мл) та ES (62.50 проти 24.30 нг/мл) були суттєво вищими, ніж у пацієнтів із відсутністю або повільним прогресуванням ДР (grade 0-1) (обидва $p < 0.001$).

Для відокремлення зв'язку селектинів із тяжкістю та прогресуванням ДР від впливу потенційних конфаундерів (віку, тривалості ЦД2 та САТ), було застосовано скориговані моделі логістичної

регресії з поданням OR для збільшення концентрації маркерів на кожні 10 нг/мл. Як видно зі зведеної Таблиці 1, підвищення концентрації селектинів залишалося потужним незалежним предиктором як поточної тяжкості ДР, так і швидкого прогресування захворювання в майбутньому. При цьому зростання базового рівня LS на 10 нг/мл асоціювалося з підвищенням ризику швидкого прогресування у 4.77 раза ($p < 0.001$).

Загалом по вибірці медіана вихідної концентрації LS становила 43.95 [29.58-60.40] нг/мл, а ES – 46.55 [24.30-64.92] нг/мл. Оскільки розподіл обох маркерів достовірно відрізнявся від нормального ($p < 0.001$ за критерієм Шапіро-Вілکا для обох показників), для подальшого аналізу застосовувалися непараметричні методи. Першим кроком було оцінено розподіл маркерів залежно від вихідної тяжкості ДР. Виявлено виражений стадійний градієнт: базові концентрації обох селектинів статистично значуще відрізнялися між стадіями ($p < 0.001$ за критерієм Краскела-Волліса) та монотонно зростали в напрямку більш тяжкої стадії ДР. Зокрема, рівні LS становили 25.95 [22.48-38.60] нг/мл при НПДР, підвищувалися до 55.65 [50.02-62.05] нг/мл при ППДР і досягали максимуму 67.15 [49.00-74.15] нг/мл у групі ПДР. Аналогічна динаміка спостерігалася і для ES: 24.30 [21.25-32.50] нг/мл при НПДР, 62.30 [48.38-66.72] нг/мл при ППДР та 70.55 [59.02-76.62] нг/мл при ПДР (рис. 1).

з підвищенням квартиля обох маркерів. Зокрема, при розподілі за квартилями LS (від Q1 з медіаною 23.15 нг/мл до Q4 з медіаною 68.55 нг/мл), частка пацієнтів із наявною ПДР зростала від 0.0 % у Q1 до

11.8 % у Q2, 26.5 % у Q3 та 61.8 % у Q4. Аналогічна динаміка для LS спостерігалася і щодо частоти проспективного швидкого прогресування: 2.9 % у Q1, 50.0 % у Q2, 82.4 % у Q3 та 97.1 % у Q4.

Таблиця 1. Консолідований логістичний регресійний аналіз асоціацій L- та E-селектинів зі стадією ДР, наявністю ПДР та швидким прогресуванням

Залежна змінна / маркер (+10 нг/мл)	Нескоригована модель OR (95% CI)	p	Скоригована модель* OR (95% CI)	p_adj
Стадія ДР (порядкова регресія, НПДР-ПДР)				
LS	3.98 (2.85-5.57)	<0.001	3.97 (2.82-5.60)	<0.001
ES	5.79 (3.67-9.15)	<0.001	5.77 (3.64-9.13)	<0.001
Наявність ПДР (бінарна регресія, ПДР vs НПДР/ППДР)				
LS	2.49 (1.78-3.49)	<0.001	2.46 (1.74-3.49)	<0.001
ES	3.20 (2.05-5.00)	<0.001	3.12 (2.00-4.88)	<0.001
Швидке прогресування (бінарна регресія, grade 2 vs 0-1)				
LS	4.91 (2.92-8.25)	<0.001	4.77 (2.84-7.99)	<0.001
ES	2.43 (1.85-3.21)	<0.001	2.39 (1.81-3.17)	<0.001

Примітки: ДР – діабетична ретинопатія; НПДР – непроліферативна ДР; ППДР – препроліферативна ДР; ПДР – проліферативна ДР; LS – L-селектин; ES – E-селектин; OR – відношення шансів (odds ratio); CI – довірчий інтервал (confidence interval); p – рівень статистичної значущості для нескоригованої моделі; p_adj – рівень статистичної значущості для скоригованої моделі. *Корекція на вік, тривалість цукрового діабету 2 типу (ЦД2) та систолічний артеріальний тиск (САТ)

Подібний виражений градієнт ризику зафіксовано і для ES (від Q1 з медіаною 22.00 нг/мл до Q4 з медіаною 70.85 нг/мл): за частотою ПДР показники становили 0.0 % у Q1 та Q2, з різким зростанням до 44.1 % у Q3 та 55.9 % у Q4.

Частота швидкого прогресування ретинопатії у квартилях ES також послідовно збільшувалася: від 17.1 % у Q1 до 48.5 % у Q2, 67.6 % у Q3 та досягла абсолютних 100.0 % у найвищому квартилі Q4 (рис. 2).

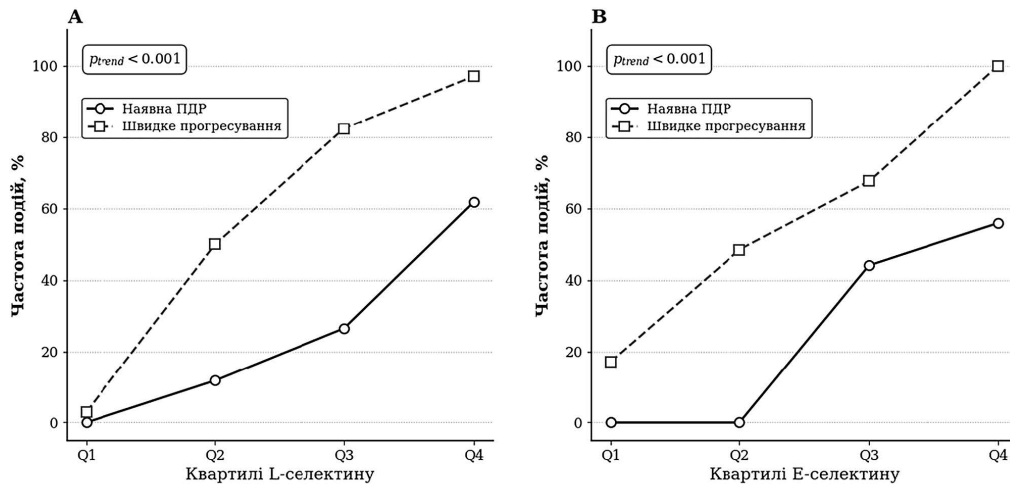


Рисунок 2. Градієнт частоти наявної ПДР та проспективного швидкого прогресування ДР (grade 2) залежно від квартилів вихідних концентрацій LS (A) та ES (B)

Примітки: Наведено відсоток подій у кожному квартилі; тест тренду за порядковим зростанням квартилів показав статистичну значущість (p_trend < 0.001). ДР – діабетична ретинопатія; ПДР – проліферативна ДР; LS – L-селектин; ES – E-селектин

Із практичної точки зору, для стратифікації ризику та визначення порогових значень, було проведено ROC-аналіз. Обидва маркери продемонстрували хорошу/відмінну дискримінаційну здатність (AUC > 0.85) (табл. 2; рис. 3). Найвищу предиктивну цінність щодо швидкого прогресування продемонстрував LS із AUC 0.932 (95 % CI

0.887-0.976); при оптимальному порозі (Youden cut-off) 40.6 нг/мл чутливість становила 88.6 %, специфічність – 86.0 %, а PPV сягала 89.7 %. Для ідентифікації наявної ПДР найбільш інформативним був ES (AUC 0.892, 95 % CI 0.838-0.946) із порогом відсікання 50.0 нг/мл (чутливість 100.0 %, специфічність 72.5 %).

Таблиця 2. ROC-аналіз для LS та ES як предикторів ПДР та швидкого прогресування ДР

Маркер	Кінцева точка	AUC (95 % CI)	Оптим. поріг (нг/мл)	Чутливість	Специфічність	PPV	NPV
LS	ПДР (ПДР vs НПДР/ППДР)	0.853 (0.784-0.922)	65.9	61.8 %	95.1 %	80.8 %	88.2 %
	Швидке прогресування ДР (grade 2 vs 0-1)	0.932 (0.887-0.976)	40.6	88.6 %	86.0 %	89.7 %	84.5 %
ES	ПДР (ПДР vs НПДР/ППДР)	0.892 (0.838-0.946)	50.0	100.0 %	72.5 %	54.8 %	100.0 %
	Швидке прогресування ДР (grade 2 vs 0-1)	0.870 (0.809-0.930)	51.2	69.6 %	93.0 %	93.2 %	68.8 %

Примітки: ДР – діабетична ретинопатія; НПДР – непроліферативна ДР; ППДР – препроліферативна ДР; ПДР – проліферативна ДР; LS – L-селектин; ES – E-селектин; ROC – receiver operating characteristic; AUC – площа під кривою (area under the curve); CI – довірчий інтервал; PPV/NPV – позитивна/негативна прогностична цінність (positive/negative predictive value) для досліджуваної вибірки

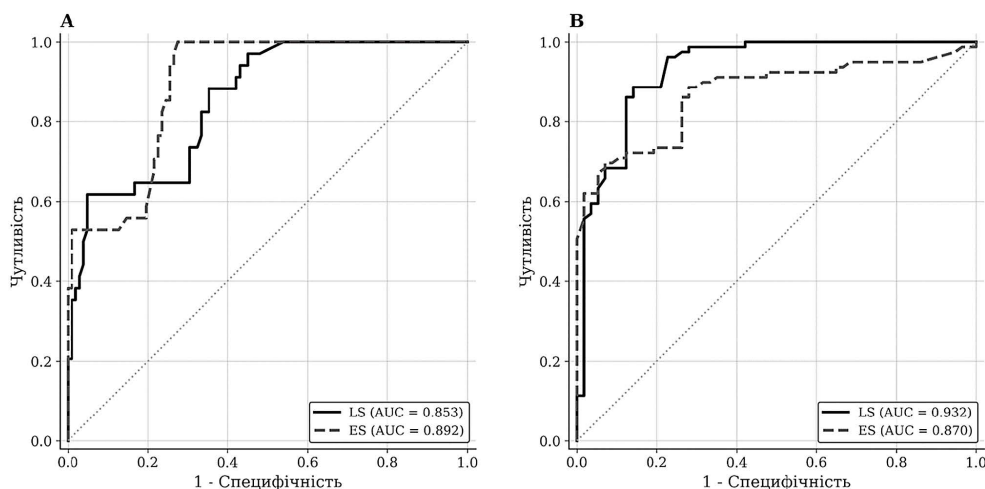


Рисунок 3. ROC-криві для ПДР (ПДР vs НПДР/ППДР) (А) та швидкого прогресування (grade 2 vs 0-1) (В) з використанням вихідних рівнів LS та ES

Примітки: AUC наведено в легенді. ДР – діабетична ретинопатія; НПДР – непроліферативна ДР; ППДР – препроліферативна ДР; ПДР – проліферативна ДР; LS – L-селектин; ES – E-селектин; AUC – площа під кривою (area under the curve)

У підсумку, виявлено виразний стадійний градієнт концентрацій розчинних молекул адгезії з прогресуванням ДР, а також суттєві відмінності вихідних рівнів селектинів між пацієнтами з різними темпами подальшого розвитку захворювання. На цьому тлі як L-селектин, так і E-селектин демонстрували узгоджені, дозозалежні зв'язки з наявною ПДР та ризиком швидкого прогресування ДР (у логістичних моделях), залишаючись потужними предикторами навіть після корекції на системні фактори ризику. ROC-аналіз засвідчив високу дискримінаційну здатність обох маркерів (AUC > 0.85), що обґрунтовує подальшу оцінку клінічної релевантності цих асоціацій та їхнього можливого місця у прагматичній стратифікації ризику несприятливого перебігу мікросудинного ураження сітківки.

ОБГОВОРЕННЯ

У проведеному дослідженні продемонстровано, що високі сироваткові рівні розчинних L- та E-селектинів асоціюються не лише з більш тяжкими

стадіями ДР на тлі ЦД2, але й виступають надійними предикторами її швидкого прогресування протягом 1-2 років після стартового лікування. Отримані дані свідчать, що концентрації обох маркерів монотонно зростали від непроліферативної до проліферативної стадії, а їхнє подальше підвищення багаторазово збільшувало шанси несприятливої клінічної траєкторії – незалежно від віку, тривалості ЦД2 та рівня САТ. Такі результати узгоджуються з концепцією ендотеліальної дисфункції та хронічного низькоградієнтного запалення як ключових патогенетичних рушіїв мікросудинних ускладнень, де молекули адгезії відіграють центральну роль у процесах лейкостазу та локального пошкодження гематоретинального бар'єра [6-12].

Виявлена стадійна ескалація рівнів LS і ES узгоджується з попередніми клінічними спостереженнями, які пов'язували циркулюючі молекули адгезії з фенотипом ДР. У ранніх роботах у пацієнтів із ЦД показано, що підвищення розчинного E-селектину та інших адгезивних молекул асоціюється

з наявністю ДР та тяжкими її проявами, а сироватка таких хворих здатна стимулювати міграцію ретинальних капілярних ендотеліальних клітин, причому блокування розчинного ES специфічними антитілами зменшувало цей ефект, що підкреслює не лише маркерний, але й потенційно ефекторний компонент розчинних форм селектинів [21]. Для LS у хворих на ЦД2 описано вищі сироваткові концентрації у разі ДР порівняно з контролями та зв'язок із ступенем ретинального ураження, що розглядалось як відображення лейкоцитарної активації та зсуву в бік прозапального фенотипу захворювання [22]. Поглиблюють біологічну правдоподібність дані щодо порушення поверхневої експресії LS на лімфоцитах і посилення їхньої адгезії до ендотелію в пацієнтів із ДР, паралельно зі зростанням сироваткового LS [23]. Для ES сучасніші результати також підтримують його зв'язок із ДР: продемонстровано, що підвищені плазмові рівні Еселектину можуть супроводжувати розвиток ретинопатії та відображати ендотеліальну активацію в контексті діабетичної мікроангіопатії [24], а рівні Еселектину та інших адгезивних молекул корелюють зі стадіями ДР у популяціях із різним кардіометаболічним профілем [25]. Сукупно ці дані узгоджуються з отриманим зростаючим у даному дослідженні градієнтом селектинів від НПДР до ПДР і підтримують концепцію системного запально-ендотеліального «відбитка» прогресуючої ДР.

Разом із тим дані щодо використання селектинів для прогнозування перебігу ДР залишаються неоднорідними, що слід враховувати при інтерпретації прогностичної моделі. Частина досліджень у ЦД2 не виявляла незалежної асоціації розчинних адгезивних молекул із наявністю або прогресуванням ДР, що може бути зумовлено відмінностями у фенотипуванні ретинопатії, структурі вибірки, супутній терапії та спектрі врахованих конфаундерів [26]. Натомість у більш сучасних роботах описано, що селектини та інші молекули адгезії можуть бути пов'язані з мікросудинними ускладненнями при ЦД2 у динаміці, підкреслюючи потенційну прогностичну роль системної ендотеліальної активації для ураження органівмішеней [27]. Додатково, у проспективній когорті було показано, що розчинний Еселектин на момент встановлення діагнозу ЦД2 був вищим у осіб, в яких ретинопатія розвинулась у подальшому, хоча й підкреслено домінуючий внесок глікемічного контролю у прогноз [28]. Відмінності між дослідженнями можуть відображати як різний внесок метаболічних і гемодинамічних факторів у конкретних популяціях, так і те, що селектини є маркерами динамічного процесу лейкоцитарно-ендотеліальної взаємодії, чутливої до впливу супутніх станів та терапевтичних втручань.

Патофізіологічно зв'язок LS/ES із тяжкістю та швидким прогресуванням ДР має чітку біологічну правдоподібність. Діабетичне середовище з хронічною гіперглікемією, оксидативним стресом і опосередкованою цитокинами активацією ендотелію підсилює експресію адгезивних молекул, сприяючи рекрутингу лейкоцитів, мікросудинній оклюзії та порушенню гематоретинального бар'єра [6-12]. Лейкостаз розглядається як один із ранніх і патогенетично значущих феноменів діабетичної ретинальної мікроангіопатії: експериментально блокада ICAM1 (Inter-Cellular Adhesion Molecule 1) суттєво зменшує ретинальну адгезію лейкоцитів і судинну проникність [29], а генетичний дефіцит ключових молекул адгезії (ICAM1/CD18) сповільнює розвиток судинних уражень у моделях ДР [30]. У цьому каскаді ES як індукцибельний ендотеліальний селектин відображає стан ендотеліальної активації та «готовність» мікросудинного русла до лейкоцитарного рекрутингу, тоді як LS відображає ступінь активації й мобілізації лейкоцитарної ланки, включно з процесами shedding та змінами афінності/сигналіну під час первинного прикочування лейкоцитів і переходу до стабільної адгезії [11, 12]. Крім того важливо, що огляди з молекулярної патофізіології ДР підкреслюють можливу функціональну роль розчинних форм адгезивних молекул, які можуть впливати на ангіогенез та ендотеліальну міграцію, що додає механістичної ваги спостережуваним асоціаціям [21, 31].

Диференційований вклад LS та ES у прогноз також виглядає логічним. У досліджуваній когорті L-селектин продемонстрував вищу прогностичну цінність щодо ризику швидкого прогресування діабетичної ретинопатії. З патогенетичної точки зору це може свідчити про ключову роль активованого (праймованого) лейкоцитарного пулу в ініціації каскаду гострого запалення та подальшій мікросудинній декомпенсації на тлі стартової терапії. Натомість ES демонстрував особливо високу інформативність щодо наявності ПДР, що може відповідати етапу, коли ендотеліальна активація та ішемічно-ангіогенний сигнал досягають максимуму, зростає експресія адгезивних молекул і стабілізується системний «відбиток» тяжкої ретинальної ішемії. Виявлені під час квартильного аналізу узгоджені дозозалежні тренди для обох маркерів свідчать на користь континуального (градієнтного), а не порогового характеру наростання ризику. З клінічної точки зору це має принципове значення: сироватковий рівень селектинів відображає не стільки бінарний факт наявності патологічного процесу, скільки ступінь його інтенсивності та біологічної агресивності.

Клінічна значущість отриманих даних полягає в тому, що LS та ES можуть доповнювати офтальмологічне стадіювання як прагматичні системні

маркери для стратифікації ризику несприятливо-го перебігу захворювання після стартового лікування. З практичної точки зору, такі результати обґрунтовують доцільність більш інтенсивного моніторингу та раннього залучення високотехнологічних візуалізаційних методів у пацієнтів із високими вихідними концентраціями селектинів. Такий підхід сприятиме раціональній пріоритизації медичних ресурсів для когорти найвищого ризику, виступаючи перспективним доповненням до стандартних офтальмологічних критеріїв та чинних клінічних настанов із ведення ДР [4]. Водночас порогові значення, отримані в ході РОСаналізу потребують зовнішньої валідації в незалежних когортах і різних клінічних контекстах, включно з іншими системами стадіювання ДР та профілями супутньої терапії.

До сильних сторін роботи належать проспективний дизайн із оцінкою клінічної траєкторії після стартового лікування, використання стандартизованого імуоферментного визначення маркерів, застосування регресійного підходу з корекцією на ключові клінічні конфаундери та перевірка градієнта ризику кuartильним аналізом і ROCхарактеристиками. Обмеженнями є помірний обсяг вибірки, що може впливати на стабільність порогів і точність оцінок; потенційне залишкове змішування через неврахування показників метаболічного контролю, ліпідного профілю, функції нирок і протизапальної/ліпідознижувальної терапії як можливих модифікаторів рівнів адгезивних молекул; а також одноразове вихідне вимірювання LS/ES без оцінки динаміки їхніх рівнів. Подальші дослідження доцільно спрямувати на мультицентрову валідацію запропонованих моделей, аналіз часової динаміки селектинів, інтеграцію з офтальмологічними параметрами ішемії/неоваскуляризації та іншими біомаркерами ендотеліальної активації й запалення з оцінкою доданої прогностичної цінності та клінічної користі комбінованих підходів.

ВИСНОВКИ

1. Вихідні сироваткові рівні LS та ES у 136 пацієнтів із ЦД2 та ДР зростали монотонно зі збільшенням тяжкості ДР ($p < 0.001$): для LS – 25.95 [22.48-38.60] нг/мл при НПДР, 55.65 [50.02-62.05] нг/мл при ППДР і 67.15 [49.00-74.15] нг/мл при ПДР; для ES – 24.30 [21.25-32.50], 62.30 [48.38-66.72] та 70.55 [59.02-76.62] нг/мл відповідно.

2. У скоригованій порядковій логістичній регресії (вік, тривалість ЦД2, САТ) підвищення маркерів на кожні 10 нг/мл незалежно асоціювалося з переходом до тяжчої стадії ДР: OR 3.97 для LS та OR 5.77 для ES (обидва $p < 0.001$).

3. Високі вихідні рівні селектинів були пов'язані з ризиком швидкого прогресування ДР протягом 1-2 років після стартового лікування: у групі grade 2 базові медіани становили 57.60 нг/мл для LS і 62.50 нг/мл для ES проти 25.40 та 24.30 нг/мл у групі grade 0-1 (обидва $p < 0.001$); у скоригованих моделях OR для швидкого прогресування дорівнював 4.77 для LS і 2.39 для ES на кожні +10 нг/мл (обидва $p < 0.001$).

4. Кuartильний аналіз підтвердив дозозалежний градієнт ризику ($p_{\text{trend}} < 0.001$): частка ПДР зростала від 0.0 % у найнижчому кuartилі LS до 61.8 % у найвищому, а частка швидкого прогресування – від 2.9 % до 97.1 %; для ES частка швидкого прогресування підвищувалася від 17.1 % у Q1 до 100.0 % у Q4.

5. РОСаналіз засвідчив високу/відмінну дискримінаційну здатність маркерів ($AUC > 0.85$) та дозволив визначити прагматичні пороги для досліджуваної вибірки: для прогнозування швидкого прогресування найінформативнішим був LS (AUC 0.932; поріг 40.6 нг/мл; чутливість 88.6 %; специфічність 86.0 %; PPV 89.7 %; NPV 84.5 %), а для ідентифікації наявної ПДР – ES (AUC 0.892; поріг 50.0 нг/мл; чутливість 100.0 %; специфічність 72.5 %; PPV 54.8 %; NPV 100.0 %).

6. Сукупність результатів обґрунтовує доцільність розглядання LS та ES як системних маркерів тяжкості ДР і предикторів її швидкого прогресування після стартового лікування, однак запропоновані порогові значення та прогностичні характеристики потребують зовнішньої валідації.

ВІДМОВА ВІД ВІДПОВІДАЛЬНОСТІ

Автор заявляє, що висловлені у поданій статті думки є його власними, а не офіційними позиціями установи.

КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ФІНАНСУВАННЯ

Зовнішнього фінансування дослідження не передбачалося.

REFERENCES

- [1] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021. ISBN: 978-2-930229-98-0.
- [2] World Health Organization. Diabetes. Fact sheet. Updated November 14, 2024.
- [3] Teo ZL, Tham YC, Yu M, Chee ML, Rim TH, Cheung N, et al. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2021 Nov;128(11):1580-1591. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.04.027.

- [4] Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JI, Vemulakonda GA, et al. Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology*. 2020 Jan;127(1):P66-P145. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.09.025. Epub 2019 Sep 25. Erratum in: *Ophthalmology*. 2020 Sep;127(9):1279. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.06.047.
- [5] Wong TY, Cheung CM, Larsen M, Sharma S, Simó R. Diabetic retinopathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Mar 17;2:16012. doi: 10.1038/nrdp.2016.12.
- [6] Forrester JV, Kuffova L, Delibegovic M. The Role of Inflammation in Diabetic Retinopathy. *Front Immunol*. 2020 Nov 6;11:583687. doi: 10.3389/fimmu.2020.583687.
- [7] RübSam A, Parikh S, Fort PE. Role of Inflammation in Diabetic Retinopathy. *Int J Mol Sci*. 2018 Mar 22;19(4):942. doi: 10.3390/ijms19040942.
- [8] Tang J, Kern TS. Inflammation in diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res*. 2011 Sep;30(5):343-58. doi: 10.1016/j.preteyeres.2011.05.002.
- [9] Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, Rohan R, Murata T, Clermont AC, et al. Prevention of leukostasis and vascular leakage in streptozotocin-induced diabetic retinopathy via intercellular adhesion molecule-1 inhibition. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Sep 14;96(19):10836-41. doi: 10.1073/pnas.96.19.10836.
- [10] Jousen AM, Murata T, Tsujikawa A, Kirchhof B, Bursell SE, Adamis AP. Leukocyte-mediated endothelial cell injury and death in the diabetic retina. *Am J Pathol*. 2001 Jan;158(1):147-52. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63952-1.
- [11] Jousen AM, Poulaki V, Le ML, Koizumi K, Esser C, Janicki H, et al. A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *FASEB J*. 2004 Sep;18(12):1450-2. doi: 10.1096/fj.03-1476fje.
- [12] Ley K, Laudanna C, Cybulsky MI, Nourshargh S. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. *Nat Rev Immunol*. 2007 Sep;7(9):678-89. doi: 10.1038/nri2156.
- [13] McEver RP. Selectins: initiators of leucocyte adhesion and signalling at the vascular wall. *Cardiovasc Res*. 2015 Aug 1;107(3):331-9. doi: 10.1093/cvr/cvv154.
- [14] Zarbock A, Ley K, McEver RP, Hidalgo A. Leukocyte ligands for endothelial selectins: specialized glycoconjugates that mediate rolling and signaling under flow. *Blood*. 2011 Dec 22;118(26):6743-51. doi: 10.1182/blood-2011-07-343566.
- [15] Karadayi K, Top C, Gülecek O. The relationship between soluble L-selectin and the development of diabetic retinopathy. *Ocul Immunol Inflamm*. 2003 Jun;11(2):123-9. doi: 10.1076/ocii.11.2.123.15920.
- [16] MacKinnon JR, Knott RM, Forrester JV. Altered L-selectin expression in lymphocytes and increased adhesion to endothelium in patients with diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2004 Sep;88(9):1137-41. doi: 10.1136/bjo.2003.040329.
- [17] Ersanli D, Top C, Oncül O, Aydin A, Terekeci H. Relationship between serum soluble E-selectin levels and development of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes. *Scand J Clin Lab Invest*. 2007;67(5):474-9. doi: 10.1080/00365510601110148.
- [18] Matsumoto K, Sera Y, Ueki Y, Inukai G, Niuro E, Miyake S. Comparison of serum concentrations of soluble adhesion molecules in diabetic microangiopathy and macroangiopathy. *Diabet Med*. 2002 Oct;19(10):822-6. doi: 10.1046/j.1464-5491.2002.00799.x.
- [19] Nowak M, Wielkoszyński T, Marek B, Kos-Kudła B, Swietochowska E, Siemińska L, et al. Blood serum levels of vascular cell adhesion molecule (sVCAM-1), intercellular adhesion molecule (sICAM-1) and endothelial leucocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1) in diabetic retinopathy. *Clin Exp Med*. 2008 Sep;8(3):159-64. doi: 10.1007/s10238-008-0173-z.
- [20] Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Mar;48(3):452-8. doi: 10.1038/bmt.2012.244.
- [21] Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Schalkwijk CG, Stehouwer CD, Ebeling P, Fuller JH; EURODIAB Prospective Complications Study group. Soluble vascular cell adhesion molecule-1 and soluble E-selectin are associated with micro- and macrovascular complications in Type 1 diabetic patients. *J Diabetes Complications*. 2006 May-Jun;20(3):188-95. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2005.06.005.
- [22] Blum A, Pastukh N, Socea D, Jabaly H. Levels of adhesion molecules in peripheral blood correlat with stages of diabetic retinopathy and may serve as bio markers for microvascular complications. *Cytokine*. 2018 Jun;106:76-79. doi: 10.1016/j.cyto.2017.10.014.
- [23] Yao Y, Du J, Li R, Zhao L, Luo N, Zhai JY, et al. Association between ICAM-1 level and diabetic retinopathy: a review and meta-analysis. *Postgrad Med J*. 2019 Mar;95(1121):162-168. doi: 10.1136/postgradmedj-2018-136102.
- [24] Ekelund C, Dereke J, Nilsson C, Landin-Olsson M. Are soluble E-selectin, ICAM-1, and VCAM-1 potential predictors for the development of diabetic retinopathy in young adults, 15-34 years of age? A Swedish prospective cohort study. *PLoS One*. 2024 Jun 6;19(6):e0304173. doi: 10.1371/journal.pone.0304173.
- [25] Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, Turner RC, Holman RR, Manley SE, et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia*. 2001 Feb;44(2):156-63. doi: 10.1007/s001250051594.

- [26] Diabetes Control and Complications Trial Research Group; Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993 Sep 30;329(14):977-86. doi: 10.1056/NEJM199309303291401.
- [27] Muni RH, Kohly RP, Lee EQ, Manson JE, Semba RD, Schaumberg DA. Prospective study of inflammatory biomarkers and risk of diabetic retinopathy in the diabetes control and complications trial. *JAMA Ophthalmol.* 2013 Apr;131(4):514-21. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.2299.
- [28] Rajab HA, Baker NL, Hunt KJ, Klein R, Cleary PA, Lachin J, et al.; DCCT/EDIC Group of Investigators. The predictive role of markers of Inflammation and endothelial dysfunction on the course of diabetic retinopathy in type 1 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2015 Jan-Feb;29(1):108-14. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.08.004.
- [29] Boulbou MS, Koukoulis GN, Petinaki EA, Germeis A, Gourgoulis KI. Soluble adhesion molecules are not involved in the development of retinopathy in type 2 diabetic patients. *Acta Diabetol.* 2004 Sep;41(3):118-22. doi: 10.1007/s00592-004-0154-y.
- [30] Olson JA, Whitelaw CM, McHardy KC, Pearson DW, Forrester JV. Soluble leucocyte adhesion molecules in diabetic retinopathy stimulate retinal capillary endothelial cell migration. *Diabetologia.* 1997 Oct;40(10):1166-71. doi: 10.1007/s001250050802.
- [31] Spijkerman AM, Gall MA, Tarnow L, Twisk JW, Lauritzen E, Lund-Andersen H, et al. Endothelial dysfunction and low-grade inflammation and the progression of retinopathy in Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2007 Sep;24(9):969-76. doi: 10.1111/j.1464-5491.2007.02217.x.

A.V. Serdyuk

Dnipro State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Dnipro, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0003-4909-8662>

Serum L- and E-selectins as predictors of severity and rapid progression of diabetic retinopathy in type 2 diabetes

Background. Diabetic retinopathy (DR) on the background of type 2 diabetes mellitus (DM2) is characterized by heterogeneity of the course, and the prediction of rapid progression after initial treatment requires available systemic markers of endothelial activation and inflammation.

Aim: to evaluate serum levels of L selectin (LS) and E selectin (ES) as markers of DR severity and predictors of its rapid progression.

Materials and methods. In a prospective cohort study, 136 patients with DM2 and DR, staged according to WHO criteria as non-proliferative (NPDR), pre-proliferative (PPDR) and proliferative (PDR), were examined. Baseline LS/ES levels were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. Clinical trajectory was assessed after 1-2 years, distinguishing between no/slow progression (grade 0-1) and rapid progression (grade 2) of DR. Nonparametric tests, logistic regression with adjustment for age, duration of T2DM and systolic blood pressure, and ROC analysis were used.

Results. LS and ES concentrations increased monotonically with DR stage ($p < 0.001$): LS – 25.95, 55.65 and 67.15 ng/ml in NPDR/PPDR/PDR; ES – 24.30, 62.30 and 70.55 ng/ml, respectively. In adjusted ordinal regression, a 10 ng/mL increase in markers was associated with progression to a more severe stage of DR (OR 3.97 for LS; OR 5.77 for ES; both $p < 0.001$). Their high baseline levels predicted rapid disease progression (adjusted OR per 10 ng/mL: 4.77 for LS and 2.39 for ES; both $p < 0.001$). LS had excellent discrimination of rapid progression of DR (AUC 0.932; threshold 40.6 ng/mL), whereas ES best identified existing PD (AUC 0.892; threshold 50.0 ng/mL).

Conclusion. LS and ES are systemic markers of DR severity and independent predictors of its rapid progression over 1-2 years, although the cutoff values require external validation.

Keywords: Diabetic Retinopathy; Type 2 Diabetes Mellitus; L-Selectin; E-Selectin; Endothelial Activation; Biomarkers; Disease Progression; Risk Prediction.