

ВПЛИВ ЧИННИКІВ ПРОГРЕСІЇ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ НА ВМІСТ КЛАСТЕРУ ДИФЕРЕНЦІЮВАННЯ ХЕМОКІНУ CD54 В СИРОВАТЦІ КРОВІ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

Рубачук О.В. <http://orcid.org/0009-0005-7410-9310>

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

epkophthalmology@gmail.com

Актуальність. Раннім критичним кроком у розвитку діабетичної ретинопатії (ДР) є адгезія лейкоцитів до ендотеліальних клітин, що контролюється та опосередковується специфічними молекулами-маркерами адгезії CD54 (ICAM-1), CD106 (VCAM-1), P-селектин та E-селектин. Проте вплив факторів прогресії ДР на вміст CD54 в сироватці крові у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу на різних стадіях ДР в літературі висвітлено недостатньо.

Ціль: зробити оцінку впливу чинників прогресії діабетичної ретинопатії (вік, стать, стан компенсації діабету) на вміст хемокину CD54 в сироватці крові у хворих на цукровий діабет 2 типу на різних стадіях діабетичної ретинопатії.

Матеріал та методи. Проведено відкрите одноцентрове одномоментне вибіркове спостережне дослідження із залученням 82-х дорослих пацієнтів з ЦД 2 типу та ДР (148 очей). Офтальмологічне обстеження включало візометрію, периметрію, рефрактометрію, тонометрію, біомікроскопію, гоніоскопію, офтальмоскопію, оптичну когерентну томографію. Концентрацію розчинної форми CD54 в сироватці крові визначали імуноферментним аналізом. Статистичний аналіз включав дисперсійний аналіз і регресійний аналіз. Відмінності вважали статистично значущими якщо $p < 0.05$.

Результати. Виявлено вірогідне зменшення концентрації sICAM-1 сироватки крові при збільшенні ступеня тяжкості ДР у хворих із вмістом $HbA1c > 7,5\%$. При прогресуванні ДР виявлено вірогідне збільшення концентрації sICAM-1 на II стадії ДР при застосуванні інсулінотерапії.

Висновки. Концентрація розчинної CD54 сироватки крові у хворих із рівнем $HbA1c > 7,5\%$ при збільшенні стадії діабетичної ретинопатії вірогідно зменшується ($p = 0,05$), а у хворих на інсулінотерапії вміст sICAM-1 на II стадії діабетичної ретинопатії вірогідно більше, ніж у хворих, що приймають ПЦЗП ($p = 0.003$).

Ключові слова: діабетична ретинопатія; цукровий діабет 2 типу; CD54.

Актуальність. Діабетична ретинопатія (ДР) або діабетична хвороба сітківки ока є одним із основних найпоширеніших і важких мікросудинних ускладнень цукрового діабету (ЦД). ДР є високоспецифічним нейроваскулярним ускладненням, поширеність якого сильно корелює з тривалістю діабету та з рівнем глікемічного контролю. Зведений мета-аналіз (META-EYE), що включав 35 досліджень, проведених у всьому світі з 1980 по 2008 рік, оцінив глобальну поширеність будь-якої ДР та проліферативної ДР серед пацієнтів у 35,4% та 7,5% відповідно [1].

Кілька вже класичних епідеміологічних досліджень, великий і послідовний набір обсерваційних досліджень і клінічних випробувань (UKPDS, DCCT, ACCORD Eye Study, FIELD)

документально описали швидкість прогресування ДР, підтвердили зв'язок між поганим контролем рівня глюкози крові та ретинопатією, покращило розуміння інтенсивного контролю глікемії в лікуванні діабету та його сприятливий вплив на виникнення судинних ускладнень [2–5]. Фактори ризику, виявлені в WESDR — більша тривалість діабету, сильніша гіперглікемія, підвищення артеріального тиску та дисліпідемія — залишаються актуальними і на теперішній час [6].

Хоча досягнення оптимального глікемічного контролю на довгостроковій основі зменшує розвиток і прогресування мікросудинних подій, захворюваність, пов'язана з цими ускладненнями, все ще викликає тривогу, що спонукає розвиток чисельних наукових дослі-

джень, спрямованих на запобігання або гальмування розвитку та прогресування судинних ускладнень ЦД, особливо ДР.

Розвиток ДР у хворих на ЦД є складним і багатофакторним. Раннім критичним кроком у розвитку ендотеліальної дисфункції та ДР є адгезія лейкоцитів до клітин ендотелію, що контролюється та опосередковується специфічними молекулами-маркерами адгезії [7–9]. Найважливішими молекулами-біомаркерами міжклітинної адгезії рахуються кластер диференціювання хемокін CD54 (Intercellular Adhesion Molecule 1, ICAM-1), кластер диференціювання хемокін CD106 (Vascular Cell Adhesion Molecule 1), P-селектин та E-селектин, які групуються в рецепторному каскаді шляху VEGF (Vascular endothelial growth factor) [10]. Існують докази щодо збільшення експресії молекул судинної та клітинної адгезії у пацієнтів з ЦД 2 типу, зокрема ICAM-1 [11, 12]. Проте вплив факторів прогресії ДР на вміст CD54 в сироватці крові у хворих на ЦД 2 типу на різних стадіях ДР в літературі висвітлено недостатньо [13], хоча маркери адгезивної дисфункції можуть допомогти ідентифікувати людей на етапі переддіабету, а також контролювати клінічний перебіг захворювання, а раннє виявлення біологічних маркерів може допомогти мінімізувати ризик розвитку та прогресування судинних ускладнень.

Ціль: Оцінити вплив чинників прогресії діабетичної ретинопатії (вік, стать, стан компенсації діабету) на вміст кластеру диференціювання хемокіну CD54 в сироватці крові у хворих на цукровий діабет 2 типу на різних стадіях діабетичної ретинопатії.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ

Проведено відкрите одномоментне вибіркове спостережне дослідження із залученням дорослих хворих на ЦД 2 типу та ДР. Критерії включення: інформована згода на участь у дослідженні, наявність верифікованого ЦД 2 типу, відповідність протоколу ETDRS [14]. Критерії невключення: вагітність, лактація, ЦД 1 типу, інша ендокринна патологія, тиреоїдна орбітопатія, гострі інфекційні захворю-

вання, онкологічні та психічні захворювання, декомпенсація коморбідної патології, хронічна хвороба нирок термінальної стадії, протеїнурія, пошкодження зорового нерву, глаукома, зріла катаракта. Дослідження мало певні обмеження. По-перше, дослідження не мало великого розміру вибірки, не набуло статусу популяційного, було одноцентровим, що певною мірою могло вплинути на деякі результати статистичного аналізу. По-друге, перевіряли концентрацію CD54 лише у сироватці крові, але не у водянистій волозі чи склоподібному тілі. Діагноз ЦД 2 типу встановлювався відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу». Діагноз ДР виставляли відповідно до Наказу МОЗ України від 22.05.2009 №356 в редакції Наказу МОЗ України від 05.08.2009 №574. Дослідження проводили відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (Сеул, 2008). Згода на проведення наукових досліджень була оформлена та видана комісією з біоетики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України.

Дослідження проведено у 82 пацієнтів з ДР (148 очей) (чоловіків 28 та жінок 54, середній вік – $64,41 \pm 1,18$ років (min – 25, max – 84), середній стаж діабету $15,54 \pm 0,83$ років (min – 1, max – 35), середній рівень HbA1c – $9,17 \pm 0,22$ % (min – 5.4, max – 16.5), яких залежно від стадії ДР розділили на 3 групи: пацієнти з ДР I стадії (непроліферативна ДР (НПДР)), пацієнти з ДР II стадії (препроліферативна ДР (ППДР)) і пацієнти з ДР III стадії (проліферативна ДР (ПДР)). Для оптимізації обчислення деяких отриманих даних I та II стадії ДР ми інколи умовно об'єднували в одну (за критерієм відсутності de facto ознак проліферації на очному дні). Вид антидіабетичної терапії включав в себе призначення дієти, пероральних цукрознижувальних препаратів (ПЦЗП) або інсулінотерапії (у поєднанні з дієтою та прийманням метформіну). Розподіл хворих за ступенем компенсації ЦД 2 типу за вмістом HbA1c визначали на межі $<7,5$ % та більше. Всі пацієнти проходили стандартне інструментальне офтальмологічне дослідження, що включало візометрію (Haag-Streit, Swiss,

Refractor RT-5100, Nidek, Japan, CP-770, Nidek, Japan) рефрактометрію (ARK-1000 OPD-Scan II, Nidek, Japan), дослідження внутрішньоочного тиску (NT-530, Nidek, Japan) та полей зору (Humphrey Field Analyzer model 540i, Carl Zeiss Meditec), гоніоскопію (лінза Гольдмана, Volk USA), біомікроскопію (SL 120, SL 130 Zeiss), офтальмоскопію (лінзи Volk Double aspheric або Ocular Small Pupil), оптико-когерентну томографію Optical Coherence Tomography 3D OCT-1000 (протокол Retina3D, RetinaRaster, також в режимі «Ангіо», протокол RetinaAngio, wide 6x6 mm), дослідження очного дна (фундус-камера). Вміст глікованого гемоглобіну (HbA1c) у венозній крові визначали методом високошвидкісної колонкової рідинної хроматографії, концентрацію CD54 в сироватці крові імуноферментним аналізом (ІФА) («Bender MedSystem GmbH», www.eBioscience.com). Статистичний аналіз здійснювався в пакеті «Statgraphics 19» (Statgraphics Technologies Inc. USA). Порівняння незалежних виборок було проведено за допомогою дисперсійного аналізу. Спочатку отримані дані (кількісні показники) проходили перевірку розподілу по всій вибірці на відповідність закону Гаусса. При проведенні перевірки закону розподілу кількісних ознак на нормальність використано критерій Шапіро–Уїлка (Shapiro–Wilk test). Для кількісних показників представлено середнє значення (M), стандартне відхилення ($\pm SD$), стандартна помилка ($\pm m$), 95% довірчій інтервал (ДІ) або медіанне значення (Me) та міжквартильний інтервал ($Q_I - Q_{III}$). Для якісних ознак розраховували абсолютну та відносну (%) частоту, а для порівняння використовували критерій Пірсона (ксі-квадрат) χ^2 (Pearson's chi-squared test). Залежно від отриманого типу розподілу даних використовували ANOVA, F-критерій Фішера, критерій Крускала–Уолліса (Kruskal–Wallis one-way analysis of variance, H-критерій) або критерій Уїлксона–Мана–Уїтні (Wilcoxon–Mann–Whitney test). Якщо критерій Крускала–Уолліса виявляв статистично значущу відмінність між трьома або більше групами, то для апостеріорних (post hoc) попарних порівнянь ми використовували відповідні критерії множинних порівнянь (критерій тест Шеффе

(Scheffe`s test)), постеріорний непараметричний критерій Данна (Dunn), точний критерій Фішера з урахуванням поправки Бонферроні (Bonferroni correction) (для якісних ознак). При порівнянні ступеня варіабельності (перевірка рівності внутрішньогрупових дисперсії виборок між собою або відмінність закону розподілу від нормального (хоча б в одній групі)) для 3-х і більше груп використовували критерій порівняння Бартлетта (Bartlett's test). Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Розподіл обстежених хворих на різних стадіях ДР відповідно до віку, стажу діабету, вмісту HbA1c в крові представлено в таблиці 1.

При порівнянні представлених 3-х груп пацієнтів нами не виявлено вірогідних вікових відмінностей між групами ($p = 0,102$), а також відмінностей за вмістом HbA1c ($p = 0,434$). Пацієнти з ДР III стадії мали вірогідно вищий ($p < 0,017$) стаж діабету.

Розподіл обстежених пацієнтів відповідно до статі, виду антидіабетичного медикаментозного лікування на різних стадіях ДР представлено в таблиці 2. Розраховано абсолютну та відносну (%) частоту.

Нами не було виявлено вірогідних відмінностей за гендером ($p=0,546$), спостерігається тенденція до збільшення використання інсулінотерапії на III стадії ДР ($p=0,124$).

Характер розподілу показників концентрацій CD54 в сироватці крові хворих на ЦД 2 типу на різних стадіях ДР представлено на рис. 1, де видно найменшу дисперсію показників CD54 на I та III стадіях ДР при відсутності вірогідних відмінностей.

Оскільки в цілому нами не було виявлено достовірних відмінностей вмісту CD54 в сироватці крові хворих на ЦД 2 типу на різних стадіях ДР, нами було проведено аналіз вікових, гендерних особливостей, а також характер розподілу залежно від ступеня компенсації діабету та виду антидіабетичного лікування.

Концентрація CD54 в сироватці крові хворих на ЦД 2 типу різної статі на стадіях ДР представлена в таблиці 3. Не виявлено змін

Таблиця 1

Порівняльна характеристика пацієнтів за віком, стажем діабету, рівнем HbA1c на різних стадіях діабетичної ретинопатії (Me, Q_I – Q_{III})

Показник	ДРП I стадії (n = 6)	ДРП II стадії (n = 64)	ДРП III стадії (n = 12)	p
Вік, роки	56,0 (55,0-64,0)	66,0 (61,0-71,0)	63,0 (59,5-69,0)	0,102
Стаж діабету, роки	8,5±83	15,5±7	19,1±81	0,017
HbA1c, %	8,75 (7,9-8,9)	9,1 (8-10,15)	8,85 (6,85-9,75)	0,434

Примітки.

p – рівень статистичної значущості. В таблиці представлено середнє значення \bar{X} та стандартне відхилення ($\pm SD$) у випадку нормального закону розподілу або медіану (Me) та міжквартильний інтервал (Q_I – Q_{III}) у випадку закону розподілу, відмінного від нормального. Для порівняння показників використано ANOVA, постеріорні порівняння проводилися за критерієм Шеффе або критерій Крускала-Уолліса, постеріорні порівняння проводилися за критерієм Данна:

¹ – відмінність від пацієнтів з НПДР статистично значуща, p < 0,05;

³ – відмінність від пацієнтів з ПДР статистично значуща, p < 0,05.

Таблиця 2

Порівняльна характеристика пацієнтів відповідно до статі та виду антидіабетичного медикаментозного лікування на різних стадіях діабетичної ретинопатії (%)

Показник		ДР I стадії (n = 6)	ДР II стадії (n = 64)	ДР III стадії (n = 12)	p
Стать	Ч	3 (50)	20 (31,3)	5 (41,7)	0,546
	Ж	3 (50)	44 (68,8)	7 (58,3)	
Вид терапії	ПЦЗП	4 (66,7)	35 (54,7)	3 (25)	0,124
	Інсуліно-терапія	2 (33,3)	29 (45,3)	9 (75)	

Примітки.

Ч – чоловіки, Ж – жінки, ПЦЗП – пероральні цукрознижуючі препарати, p – рівень статистичної значущості. Для порівняння використано критерій χ^2 .

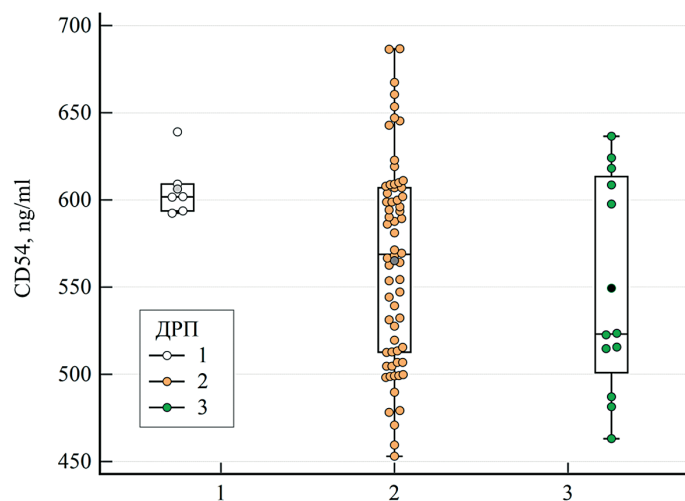


Рис. 1. Концентрація CD54 в сироватці крові хворих на цукровий діабет 2 типу на різних стадіях діабетичної ретинопатії, нг/мл (вказано середнє значення та стандартне відхилення)

Таблиця 3

Концентрація CD54 в сироватці крові хворих на цукровий діабет 2 типу на різних стадіях діабетичної ретинопатії залежно від статі (M ± m; 95% ДІ)

Стать	Стадія діабетичної ретинопатії			Рівень значущості відмінності, P _(K-W)
	I стадія ДР (n = 6)	II стадія ДР (n = 64)	III стадія ДР (n = 12)	
Чол.	n = 3 596,0 ± 37,8 540,9 – 651,1	n = 20 560,7 ± 14,7 539,4 – 582,1	n = 5 543,6 ± 29,3 500,9 – 586,3	0,66
Жін.	n = 3 616,6 ± 31,3 572,1 – 661,1 P _(W-M-W) = 0,12*	n = 44 567,2 ± 8,2 555,5 – 578,7 P _(W-M-W) = 0,60*	n = 7 553,6 ± 20,5 524,5 – 582,7 P _(W-M-W) = 0,80*	0,20

Примітки.

n – кількість пацієнтів, M – середнє значення, (±m) – стандартна помилка, 95 % ДІ – 95 % довірчий інтервал, P_(K-W) – вірогідність із застосуванням критерію Крускала–Уоліса (Kruska–Wallisy – K–W) при порівнянні між стадіями ДР, P_(W-M-W) – вірогідність із застосуванням критерію Уїлкоксона–Мана–Уїтні (Wilcoxon–Mann–Whitney – W–M–W) (*) – при порівнянні чоловіків із жінками.

Таблиця 4

Концентрація CD54 в сироватці крові хворих на цукровий діабет 2 типу на різних стадіях діабетичної ретинопатії залежно від віку (M ± m; 95% ДІ)

Вік	Стадія діабетичної ретинопатії			Рівень значущості відмінності, P _(K-W)
	I стадія ДР (n = 6)	II стадія ДР (n = 64)	III стадія ДР (n = 12)	
< 60	n=4 610,6 ± 26,3 571,7 – 649,3	n=15 566,4 ± 13,6 546,4 – 586,4	n=4 536,5 ± 26,3 497,6 – 575,2	0,27
> 60	n=2 597,8 ± 42,5 537,6 – 658,0 P _(W-M-W) = 0,64*	n=49 564,7 ± 8,6 552,4 – 576,9 P _(W-M-W) = 0,78*	n=8 555,9 ± 21,3 525,8 – 586,1 P _(W-M-W) = 0,99*	0,69

Примітки.

n – кількість пацієнтів, M – середнє значення, (±m) – стандартна помилка, 95 % ДІ – 95 % довірчий інтервал (ДІ), P_(K-W) – вірогідність із застосуванням критерію Крускала–Уоліса (Kruska–Wallisy – K–W) при порівнянні між стадіями ДР, P_(W-M-W) – вірогідність із застосуванням критерію Уїлкоксона–Мана–Уїтні (Wilcoxon–Mann–Whitney – W–M–W) при порівнянні різних вікових груп.

вмісту CD54 крові як у жінок, так і чоловіків із зростанням стадії ДР. Збільшення концентрації CD54 крові у жінок на I стадії ДР має характер лише тенденції ($p = 0,12$).

Концентрація CD54 в сироватці крові хворих на ЦД 2 типу різного віку на стадіях ДР представлена в таблиці 4. Не виявлено змін вмісту CD54 крові у пацієнтів обох вікових груп із зростанням стадії ДР та між собою при попарному порівнянні отриманих даних.

Концентрація CD54 в сироватці крові хворих ЦД 2 типу на різних стадіях ДР із урахуванням вмісту HbA1c представлена в таблиці 5. Показано вірогідне ($p = 0,05$) зменшення концентрації CD54 сироватки крові при збільшенні стадії ДР у хворих із вмістом HbA1c > 7,5%, а також тенденцію ($p = 0,06$) до зменшення концентрації CD54 крові на III стадії ДР у хворих із вмістом HbA1c > 7,5%.

Концентрація CD54 в сироватці крові хворих ЦД 2 типу на різних стадіях ДР із урахуванням виду антидіабетичного лікування представлена в таблиці 6. Виявлено вірогідне збільшення концентрації CD54 крові на II ста-

дії ДР у хворих, що застосовують інсулінотерапію ($p=0,003$) та тенденцію ($p=0,08$) до зменшення концентрації CD54 в сироватці крові при прогресуванні ДР у хворих, що приймають ПЦЗП.

В іншій роботі досліджено рівні сироваткової CD54 і нейтрофільну експресію CD18 у пацієнтів з різними стадіями ДР з метою визначення різного патерну їх експресії при розвитку ДР. Знайдено, що найбільший тертиль sICAM-1 (z-score) був пов'язаний з ДР (OR = 4,4, 95% CI 1,2–15,9) з урахуванням віку та статі [15]. В нашій роботі виявлено вірогідне зменшення концентрації розчинної CD54 сироватки крові при збільшенні ступеня тяжкості ДР у хворих із вмістом HbA1c > 7,5%, що вказує на те, що, певно, негативні впливи декомпенсації діабету на стан адгезивної функції ендотелію (ендотеліальної активації) відбуваються вже на ранніх стадіях формування ускладнень ЦД [16, 17], коли рівень HbA1c ще не досягає великих цифр. При прогресуванні ДР виявлено вірогідне збільшення концентрації sICAM-1 на II стадії ДР при застосуванні інсулінотерапії,

Таблиця 5

Концентрація CD54 в сироватці крові хворих на цукровий діабет 2 типу на різних стадіях діабетичної ретинопатії залежно вмісту HbA1c (M ± m; 95% ДІ)

HbA1c, %	Стадія діабетичної ретинопатії		
	I–II стадія ДР (n=70)	III стадія ДР (n=12)	Рівень значущості відмінності, P _(K-W)
≤ 7,5	n = 13 581,3 ± 16,2 556,8 – 605,7	n = 4 594,0 ± 29,2 549,9 – 638,1	0,57
> 7,5	n = 57 583,7 ± 15,2 550,0 – 638,4 P _{(W-M-W)}} = 0,32*	n = 8 527,2 ± 19,6 499,4 – 554,9 P _{(W-M-W)}} = 0,06*	0,05

Примітки.

n – кількість пацієнтів, M – середнє значення, (±m) – стандартна помилка, 95 % CI – 95 % довірчий інтервал (ДІ), P_(K-W) – вірогідність із застосуванням критерію Крускала–Уоліса (Kruskal–Wallisy – K–W) при порівнянні стадій ДР, P_{(W-M-W)}} – вірогідність із застосуванням критерію Уїлкоксона–Мана–Уїтні (Wilcoxon–Mann–Whitney – W–M–W) при порівнянні груп за вмістом HbA1c.

Концентрація CD54 в сироватці крові хворих на цукровий діабет 2 типу на різних стадіях діабетичної ретинопатії залежно від виду антидіабетичного лікування (M ± m; 95% ДІ)

Вид терапії	Стадія діабетичної ретинопатії			Рівень значущості відмінності, P _(K-W)
	I стадія ДР (n = 6)	II стадія ДР (n = 64)	III стадія ДР (n = 12)	
ПЦЗП	n=4 609,1 ± 27,2 570,2 – 647,9	n=35 547,4 ± 9,2 534,3 – 560,6	n=3 528,8 ± 31,4 483,9 – 573,7	0,08
Інсуліно-терапія	n=2 600,7 ± 39,9 543,6 – 657,9 P _(W-M-W) = 0,64*	n=29 586,5 ± 10,5 571,5 – 601,5 P _(W-M-W) = 0,003*	n=9 556,3 ± 18,8 529,3 – 583,3 P _(W-M-W) = 0,30*	0,51

Примітки.

n – кількість пацієнтів, M – середнє значення, (±m) – стандартна помилка, 95 % CI – 95 % довірчий інтервал (ДІ), P_(K-W) – вірогідність із застосуванням критерію Крускала-Уоліса (Kruskal-Wallis – K-W) при порівнянні між стадіями ДР, P_(W-M-W) – вірогідність із застосуванням критерію Уїлкоксона-Мана-Уїтні (Wilcoxon-Mann-Whitney – W-M-W) (*) – при порівнянні із ПЦЗП.

що віддзеркалює певну зацікавленість (вплив) інсулінотерапії на вміст sICAM-1, але це потребує подальших наукових досліджень [18].

Метою дослідження Siemianowicz K. та ін. (2005) [19] було оцінити рівні CD54, CD106, E-селектину та vWF (von Willebrand factor) у плазмі крові у пацієнтів із ЦД 2 типу, які отримували інсулінотерапію та мали НПДР, ПДР або були без ДР. Не було виявлено статистично значущих відмінностей між досліджуваними групами за жодним із оцінюваних маркерів дисфункції ендотелію, а також значущої кореляції між вимірними маркерами та стажем діабету в анамнезі та з періодом інсулінотерапії. Але в результатах дослідження на вказано про рівні ICAM-1, VCAM-1, E-селектину та vWF в контролі (здорові суб'єкти), про наявність у пацієнтів надлишкової ваги або ожиріння, що викликають ендотеліальну дисфункцію та активацію каскаду біохімічних реакцій низькоградуального запалення.

Аналіз літератури щодо впливу чинників прогресії ДР на вміст різних маркерів клітинної ендотеліальної адгезії в крові у хворих на ЦД 2 типу виявив достовірне зростання кон-

центрації іншого маркера адгезивної дисфункції VCAM-1 в крові на непроліферативній стадії ДР зі збільшенням віку хворих, тривалості захворювання та у групі інсулінотерапії, а на препроліферативній стадії ДР виявлено статистично значуще зменшення рівня VCAM-1 порівняно з непроліферативною стадією ДР у групі інсулінотерапії [20].

Таким чином, інсулінотерапію поряд із вже відомими факторами прогресії ДР (вік, стаж, стан компенсації, артеріальний тиск, ліпідний обмін) можна вважати новим додатковим чинником прогресування ДР.

ВИСНОВКИ

1. Концентрація CD54 сироватки крові вірогідно зменшується при збільшенні стадії діабетичної ретинопатії у хворих із рівнем HbA1c > 7,5% (p=0.05).

2. У хворих на інсулінотерапії вміст CD54 на II стадії діабетичної ретинопатії вірогідно більше, ніж у хворих, що приймають пероральні цукрознижувальні препарати (p=0.003).

Конфлікт інтересів. Авторка декларує від-

сутність конфлікту інтересів та фінансової зацікавленості.

Джерело фінансування. Робота виконана на кафедрі офтальмології та оптометрії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України, є фрагментом НДР кафедри «Розробка нових методів діагностики, лікування та профілактики рефракційних, запальних, дистрофічних і травматичних захворювань органу зору та їх клініко-експериментальне обґрунтування» (номер держреєстрації 0120U105324, 2022-2026 р.р).

REFERENCES

1. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35:556–564. DOI: 10.2337/dc11-1909
2. Chalmers J, Cooper ME. UKPDS and the legacy effect. *N Engl J Med*. 2008;359:1618–20. DOI: 10.1056/NEJMe0807625
3. Aiello LP, Sun W, et al. DCCT/EDIC Research Group. Intensive diabetes therapy and ocular surgery in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;372:1722–1733. DOI: 10.1056/NEJMoa1409463
4. Chew EY, et al. ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363:233–244. DOI: 10.1056/NEJMoa1001288
5. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al. FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:1687–1697. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61607-9
6. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BEK. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 2008;115:1859–1868. DOI: 10.1016/j.ophtha.2008.08.023
7. Widlansky ME, Gokce N, Keaney Jr JF, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(7):1149–1160. DOI: 10.1016/S0735-1097(03)00994-X
8. Murata M, Noda K, Kawasaki A, et al. Soluble vascular adhesion protein-1 mediates spermine oxidation as semicarbazide-sensitive amine oxidase: possible role in proliferative diabetic retinopathy. *Curr Eye Res*. 2017;42:1674–83. DOI: 10.1080/02713683.2017.1359847
9. Yoshida S, Murata M, Noda K, et al. Proteolytic cleavage of vascular adhesion protein-1 induced by vascular endothelial growth factor in retinal capillary endothelial cells. *Jpn J Ophthalmol*. 2018;62:256–64. DOI: 10.1007/s10384-017-0555-4
10. Jenkins AJ, Joglekar MV, Hardikar AA, et al. Biomarkers in Diabetic Retinopathy. *Rev Diabet Stud*. 2015 Spring-Summer;12(1-2):159–195. DOI: 10.1900/RDS.2015.12.159
11. Jousseaume 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;158:147–52. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63952-1
12. Jain A, Saxena S, Khanna VK, Shukla RK, Meyer CH. Status of serum VEGF and ICAM-1 and its association with external limiting membrane and inner segment-outer segment junction disruption in type 2 diabetes mellitus. *Mol Vis*. 2013 Aug 4;19:1760-8. PMID: 23922493; PMCID: PMC3733909
13. Muni RH, et al. Prospective study of inflammatory biomarkers and risk of diabetic retinopathy in the diabetes control and complications trial. *JAMA Ophthalmology*. 2013;131(4):514-521. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2013.2299
14. Solomon SD, Goldberg MF. ETDRS Grading of Diabetic Retinopathy: Still the Gold Standard? *Ophthalmic Res*. 2019;62(4):190–195. DOI: 10.1159/000501372
15. van Hecke MV, Dekker JM, Nijpels, et al. Inflammation and endothelial dysfunction are associated with retinopathy: the Hoorn study. *Diabetologia*. 2005;48:1300–6. DOI: 10.1007/s00125-005-1799-y

16. Hocaoglu-Emre F, Sinem, Saribal Devrim, Yenmis Guven, Guvenen Guvenc. Vascular Cell Adhesion Molecule 1, Intercellular Adhesion Molecule 1, and Cluster of Differentiation 146 Levels in Patients with Type 2 Diabetes with Complications. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2017 Mar; 32(1): 99–105. DOI: 10.3803/EnM.2017.32.1.99
17. Majidova SR. Evaluation of Hypoxia and Microcirculation Factors in the Progression of Diabetic Retinopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. January 2024;65:35. DOI: 10.1167/iovs.65.1.35
18. McAuley AK, Sanfilippo PG, Connell PP, et al. Circulating biomarkers of diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Manage*. 2012;2(2):157-169. DOI: 10.2217/dmt.12.4
19. Siemianowicz K, Francuz T, Gminski J, et al. Endothelium dysfunction markers in patients with diabetic retinopathy. *International Journal of Molecular Medicine*. 2005;15(3):459–462. DOI: 10.3892/ijmm.15.3.459
20. Pylypenko LYu, Serdiuk VM. Effect of diabetic retinopathy progression factors on the content of marker of adhesive endothelial dysfunction VCAM-1 in the blood at type 2 diabetes mellitus as a cluster of metabolic syndrome. *Archive of Ukrainian Ophthalmology*. 2018;6(1):46-52. Available on: http://nbuv.gov.ua/UJRN/aroft_2018_6_1_9

INFLUENCE OF FACTORS OF THE PROGRESSION OF DIABETIC RETINOPATHY ON THE CONTENT OF BLOOD SERUM CLUSTER OF DIFFERENTIATION CHEMOKINE CD54 IN THE OF PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

Rybachuk O.V.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

epkophthalmology@gmail.com

Background. An early critical step in the development of endothelial dysfunction and DR is the adhesion of leukocytes to endothelial cells, which is controlled and mediated by specific adhesion marker molecules CD54 (ICAM-1), CD106 (VCAM-1), P-selectin and E-selectin. However, the influence of DR progression factors on CD54 content in blood serum in patients with type 2 diabetes at different stages of DR is insufficiently covered in the literature.

Aim: to assess the influence of factors of progression of diabetic retinopathy (age, gender, state of diabetes compensation) on the content of the CD54 in the blood serum of patients with type 2 diabetes at different stages of diabetic retinopathy.

Material and methods. An open, one-center, one-moment selective observational study was conducted involving adult patients with type 2 diabetes and DR. The study was conducted in 82 patients with DR (148 eyes). Ophthalmological examination included visometry, perimetry, refractometry, tonometry, biomicroscopy, gonioscopy, ophthalmoscopy, optical coherence tomography. The concentration of the soluble form of CD54 in blood serum was determined by enzyme immunoassay. Statistical analysis included ANOVA and regression analysis. Differences were considered statistically significant if $p < 0.05$.

Results. A probable decrease in serum sICAM-1 concentration with increasing severity of DM in patients with $HbA1c > 7.5\%$ was revealed, as well as a pronounced tendency to decrease the concentration of soluble CD54 in blood serum at the III stage of DM in patients with type 2 DM with $HbA1c > 7,5\%$. During the progression of DR, a probable increase in the concentration of sICAM-1 at the II stage of DR when using insulin therapy.

Conclusions. The concentration of soluble CD54 in blood serum in patients with $HbA1c > 7.5\%$ as the stage of diabetic retinopathy increases probably decreases ($p = 0.05$), and in patients on insulin therapy, the content of sICAM-1 in the II stage of diabetic retinopathy is probably higher than in patients, taking tableted hypoglycemic drugs ($p = 0.003$).

Key words: diabetic retinopathy, type 2 diabetes, CD54.