

УДК 617.736-005.98:616.379-008.64-07+577.11

Показники sICAM-1 в крові у хворих на цукровий діабет II типу при різних ступенях тяжкості діабетичного макулярного набряку

С. А. Сук¹, канд. мед. наук; М. Л. Кирилук², д-р мед. наук, професор;С. О. Риков¹, д-р мед. наук, професор

¹ Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика;
Київ (Україна)

² Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України;
Київ (Україна)

E-mail: sasuk1972@gmail.com,
mlkyryliuk@endosurg.com.ua
eye-bolit@ukr.net

Ключові слова:

діабетичний макулярний набряк, цукровий діабет II типу, розчинна молекула міжклітинної адгезії-1

Актуальність. Діабетичний макулярний набряк (ДМН) є однією з головних причин порушення зору серед пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) II типу. Неспецифічне запалення є важливим чинником процесів, що лежать в основі розвитку ДМН. Одним із локальних медіаторів запалення, що приймає участь у патогенезі діабетичних уражень шарів ока, є розчинна молекула міжклітинної адгезії-1 (s-ICAM). На сьогодні оцінка рівнів sICAM-1 в крові у хворих на ЦД II типу із діабетичним ураженням нейро-судинної одиниці ока недостатньо освітлена та обмежена.

Мета. Вивчити особливості вмісту розчинної молекули міжклітинної адгезії-1 в сироватці крові у пацієнтів з цукровим діабетом II типу при різних ступенях тяжкості діабетичного макулярного набряку.

Матеріал та методи. Дослідження проведені у 82 хворих на ЦД II типу (145 очей), розділених на 4 групи відповідно до ступеня тяжкості ДМН. Усім пацієнтам було проведено лабораторне (глікований гемоглобін – HbA1c, sICAM-1) та комплексне офтальмологічне обстеження. Критеріями включення у відкрите дослідження була добровільна інформована згода на участь в ньому, вік – понад 18 років, наявність ЦД II типу. Критеріями невключення були вагітність, наявність ендокринних захворювань, що можуть привести до ЦД за типом II (синдром Кушинга, акромегалія, диспітuitarизм, синдром полікістозних яєчників тощо), порушення згортаючої системи крові, нейродегенеративні хвороби центральної нервової системи (ЦНС), ЦД I типу, гострі інфекційні захворювання, онкологічні захворювання, декомпенсація коморбідної патології, психічні розлади, прийом нейролептиків, антидепресантів, наявність протеїнурії, глаукоми і зрілої катаракти. Концентрацію sICAM-1 в сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА). Статистичний аналіз результатів дослідження включав однофакторний дисперсійний аналіз.

Результати. Встановлено, що медіанне значення s-ICAM для групи пацієнтів з ДМН 0 (Me = 600,3 нг/мл (593,1 нг/мл – 610,1 нг/мл)) було статистично значимо ($p=0,01$) вище, ніж в умовно об'єднаній групі пацієнтів ДМН I – ДМН III (Me = 558,5 нг/мл (506,9 нг/мл – 607 нг/мл)).

Висновок. Медіанне значення s-ICAM у пацієнтів з ДМН 0 (Me = 600,3 нг/мл (593,1 нг/мл – 610,1 нг/мл)) достовірно ($p=0,01$) вище, ніж у пацієнтів з ДМН I – ДМН III (Me = 558,5 нг/мл (506,9 нг/мл – 607 нг/мл)).

Актуальність. Через високу поширеність цукрового діабету (ЦД) 2 типу в світі діабетичний макулярний набряк (ДМН) є однією з головних причин порушення зору у діабетичних пацієнтів. Існуючі дані щодо головних ланок патогенезу ДМН свідчать про те, що неспецифічне запалення є важливим чинником процесів, які лежать в основі розвитку ДМН [1]. Одним із локальних медіаторів запалення, що приймає участь у патогенезі діабетичних уражень сітківки ока, є молекули міжклітинної адгезії, зокрема її розчинні (плазмові) форми у вигляді s-ICAM (Inter-Cellular Adhesion Molecule 1). ICAM-1 присутня в низькій концентрації на мембранах лейкоцитів і ендотеліальних клітин. При стимуляції цитокінами, особливо інтерлекіном-1 (IL-1)

і тумор-некротичним чинником альфа (TNF- α), експресія ICAM-1 на цитоплазматичній мембрані різко збільшується. ICAM-1 є лігандом рецептора інтегрину LFA-1 (Lymphocyte Function-associated Antigen-1), який виявляється на лейкоцитах, що після рекрутування активуються, зв'язуються з ендотелієм за допомогою комплексу ICAM-1/LFA-1 і проникають до ділянки запалення [9]. Так, ICAM-1- і CD18-опосередкована адгезія лейкоцитів збільшується в сітківці судинної мережі мишей з тривалим цукровим діабетом або за експериментальної гіпергалактоземії і може пояснити багато з важливих уражень гематоретинального бар'єру (ГРБ)

© Сук С.А., Кирилук М.Л., Риков С.О., 2019

при ДРП [5]. Нажаль на сьогодні оцінка рівнів sICAM-1 крові у хворих на ЦД II типу із діабетичним ураженням нейро-судинної системи ока обмежена кількістю опублікованих даних [10].

Мета. Вивчити особливості вмісту розчинної молекули міжклітинної адгезії-1 в сироватці крові у пацієнтів з цукровим діабетом II типу при різних ступенях тяжкості діабетичного макулярного набряку.

Матеріал і методи

Дослідження проведені у 82 хворих на ЦД 2 типу (145 очей), розділених на 4 групи відповідно до ступеня тяжкості ДМН. Усім пацієнтам було проведено лабораторне (глікований гемоглобін – HbA1c, sICAM-1) та комплексне офтальмологічне обстеження. Середній вік пацієнтів склав $65,25 \pm 10,85$ років, середня тривалість діабету – $14,0 \pm 7,05$ років, середній рівень HbA1c був $8,40 \pm 1,58\%$. При визначенні ступеня тяжкості ДМН використовували рекомендації Американської Академії Офтальмології (International Diabetic Macular Clinical Edema Severity Scale) [4], а саме: хворих з ДМН розділяли на 4 групи (0 – ДМН відсутній, I – ДМН легкий, II – ДМН помірний, III – ДМН тяжкий). Критеріями включення у відкрите дослідження була добровільна інформована згода пацієнтів на участь у дослідженні, вік – понад 18 років, наявність ЦД II типу. Критеріями невиключення були вагітність, наявність ендокринних захворювань, що можуть привести до ЦД за типом II (синдром Кушинга, акромегалія, диспітuitarизм, синдром полікістозних яєчників тощо), порушення згортаючої системи крові, нейродегенеративні хвороби центральної нервової системи (ЦНС), ЦД I типу, гострі інфекційні захворювання, онкологічні захворювання, декомпенсація коморбідної патології, психічні розлади, прийом нейролептиків, антидепресантів, наявність протеїнурії, глаукоми і зрілої катаракти. Обстеження й лікування хворих з ЦД II типу і ДМН проводили відповідно до Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації (Сеул, 2008), наказів МОЗ України (№ 281 від 01.11.2000 р., № 355 від 25.09.2002 р., № 356 від 22.05.2009 р. в редакції наказу МОЗ України № 574 від 05.08.2009 р., № 1118 від 21.12.2012 р.). Вміст HbA1c в крові визначали методом високошвидкісної рідинної хроматографії на аналізаторі «D-10» («Bio-Rad», Фран-

ція/США) з використанням реактивів Bio-Rad. Концентрацію sICAM-1 в сироватці крові визначали методом ІФА з використанням набору «Human sICAM-1 Platinum ELISA Extra Sensitive» фірми «Bender MedSystem GmbH» (Австрія) для високочутливого кількісного визначення розчинного людського ICAM-1 з використанням аналізатора «IEMS Reader MF» (Labsystems, Фінляндія). Офтальмологічне обстеження включало в себе візометрію, периметрію, тонометрію, рефрактометрію, біомікроскопію, гоніоскопію, офтальмоскопію, оптичну когерентну томографію з ангиографією, фундускопію (з фотографуванням очного дна). Статистичний аналіз результатів дослідження здійснювався в пакеті MedCalc v. 18.11 (MedCalc Software Inc, Broekstraat, Бельгія). При проведенні аналізу для перевірки закону розподілу кількісних ознак на нормальність було використано критерій Шапіро-Уїлка. При порівнянні трьох і більше груп для виявлення відмінностей використовували однофакторний дисперсійний аналіз (критерій Крускала-Уолліса). Статистичні характеристики кількісних ознак представлені у вигляді медіанного значення (Me), значення першого (QI) та третього квартилю (QIII), мінімального та максимального значення. Критичний рівень статистичної значимості відмінностей прийнято за $p < 0,05$ [8].

Результати

Вміст sICAM-1 в сироватці крові хворих на ЦД II типу при різних ступенях тяжкості ДМН представлено в табл. 1.

Результати аналізу вмісту sICAM-1 в крові хворих на ЦД II типу при різних ступенях тяжкості ДМН не виявили вірогідних відмінностей між групами ($p = 0,09$). У той же час, медіанне значення показника для групи ДМН 0 ($Me = 600,3$ нг/мл ($593,1$ нг/мл – $610,1$ нг/мл)) було статистично значимо ($p = 0,01$) вище, ніж в умовно об'єднаній групі (ДМН I – ДМН III) ($Me = 558,5$ нг/мл ($506,9$ нг/мл – 607 нг/мл)).

Обговорення результатів

Дослідження вмісту sICAM-1 в сироватці крові в пацієнтів з ЦД II типу та ДМН показало, що середні значення його вмісту в крові наших хворих перевищують середні (референтні) значення здорових донорів у

Таблиця 1. Вміст sICAM-1 в сироватці крові хворих на цукровий діабет 2 типу при різних ступенях тяжкості діабетичного макулярного набряку

Показник	Me (Q _I – Q _{III}) [Min; Max]				Рівень значимості відмінності, p
	ДМН 0 (n=12)	ДМН I (n=18)	ДМН II (n=25)	ДМН III (n=27)	
sICAM-1, нг/мл	600,3 (593,1–610,1) [581,2; 686,4]	558,45 (504,7–603,8) [453; 660,5]	569,4 (511,3–608,6) [470,9; 686,7]	539,4 (508,3–604,3) [463,1; 667,4]	0,09

Примітка: при порівнянні показників використано критерій Крускала-Уолліса. Вказано медіанне значення (Me), в круглих дужках вказані значення QI і QIII, а в квадратних – мінімальне і максимальне значення показника.

2,34-2,61 рази та в 1,15-1,72 рази за абсолютними значеннями (згідно даних інструкції набору). Виявлено достовірне зменшення медіанного значення sICAM-1 у групі пацієнтів з ДМН I – ДМН III у порівнянні із хворими із ДМН 0. За даними літератури, рівні як VEGF, так і sICAM-1 у склоподібному тілі були значно вищими у пацієнтів з гіперфлуоресцентним ДМН, ніж у пацієнтів з мінімально флуоресцентним ДМН ($p=0,0027$ і $p=0,0005$, відповідно). Рівні як VEGF, так і sICAM-1 у склоподібному тілі суттєво корелювали з товщиною сітківки у центральній ямці ($p<0,0001$ і $p=0,0005$, відповідно) з гіперфлуоресцентним ДМН. Ці результати дозволяють припустити, що ICAM-1 та VEGF пов'язані із збільшенням проникності судин ретини у пацієнтів з ДМН [6]. При дослідженні кореляції між концентраціями sICAM-1, VEGF та MCP-1 у водянистій волозі хворих на ЦД з ДМН показано їх вірогідне збільшення порівняно з групою контролю [11]. Дані літератури стосовно лікування ДМН ранібізумабом показали, що вміст ICAM-1 у водянистій волозі ока хворих на ЦД II типу зменшувався вже на другому місяці та продовжував знижуватись на третьому місяці лікування у порівнянні з вихідними даними (від початку лікування) [7]. В цілому ЦД II типу порушує баланс між сприяючими виживанню клітин нейротропними факторами (нейротрофінами) і прозапальними медіаторами, приводячи до гіперактивних запальних реакцій в ендотелії сітківки, в мікро- та макроглії, до появи запальних медіаторів, що викликають підвищену судинну проникність, адгезію, припинення капілярного кровотоку (ICAM-1, VCAM-1, PAI-1) [2, 3], апоптозу ендотеліальних клітин, набряку макули та неоваскуляризації (VEGF).

Висновок

Медіанне значення s-ICAM у пацієнтів з ДМН 0 ($Me = 600,3$ нг/мл ($593,1$ нг/мл – $610,1$ нг/мл)) достовірно ($p=0,01$) вище, ніж у пацієнтів з ДМН I – ДМН III ($Me = 558,5$ нг/мл ($506,9$ нг/мл – 607 нг/мл)).

Література

1. Пасечникова Н. В., Сук С. А., Кузнецова Т. А., Пархоменко О. Г. Диабетическая макулопатия. Современные аспекты патогенеза, клиники, диагностики, лечения [Монография]. – К.: Изд-во ООО «Карбон ЛТД», 2010. – 154 с.
2. Пилипенко Л. Ю., Сердюк В. Н. Сравнительная оценка влияния факторов прогрессии диабетической ретинопатии на содержание маркера адгезивной дисфункции эндотелия VCAM-1 в крови при метаболическом синдроме // Архив офтальмологии Украины. – 2018. – Т. 6, №1(10). – С. 42-47.
3. Сердюк В. Н., Кирилюк М. Л., Пилипенко Л. Ю. Показатели активности ингибитора активаторов плазминогена-1 в крови больных с метаболическим синдромом в зависимости от стадии диабетической ретинопатии // Офтальмол. журнал. – 2018. – №3. – С. 52-56.
4. American Academy of Ophthalmology Retina -Vitreous Panel. Preferred Practice Pattern® Guidelines. Diabetic Retinopathy. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2014. Available at: www.aao.org/ppp.
5. Abu El-Asrar et al. Pathophysiology and Management of Diabetic Retinopathy. Expert Rev Ophthalmol. 2009;4(6):627-47.
6. Funatsu H., Yamashita H., Sakata K. et al. Vitreous Levels of Vascular Endothelial Growth Factor and Intercellular Adhesion Molecule 1 Are Related to Diabetic Macular Edema. Ophthalmology. June 2005; 112(5):806-16. DOI: 10.1016/j.ophtha.2004.11.045
7. Hillier R. J., Ojaimi E., Wong D.T. et al. Aqueous Humor Cytokine Levels and Anatomic Response to Intravitreal Ranibizumab in Diabetic Macular Edema. JAMA Ophthalmol. 2018 Apr 1;136(4):382-388. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2018.0179
8. James F. Jekel, David L. Katz, Joann G. Elmore, Dorothea M. G. Wild Epidemiology, biostatistics, and preventive medicine. – Philadelphia : Saunders Elsevier, 2007. – 421 p.
9. Yang L., Froio R. M., Sciuto T. E. et al. ICAM-1 regulates neutrophil adhesion and transcellular migration of TNF-alpha-activated vascular endothelium under flow. Blood. 2005;106(2): 584-92.
10. Zikang Xie, Hao Liang. Association between diabetic retinopathy in type 2 diabetes and the ICAM-1 rs5498 polymorphism: a meta-analysis of case-control studies. BMC Ophthalmology. 2018;18:297. DOI.ORG/10.1186/s12886-018-0961-5
11. Zhu D., Zhu H., Wang C., Yang D. Intraocular soluble intracellular adhesion molecule-1 correlates with subretinal fluid height of diabetic macular edema. Indian J Ophthalmol. 2014;62:295-8.

Автори засвідчують про відсутність конфлікту інтересів, які б могли вплинути на їх думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних та обговорених в даному рукопису.

Поступила 15.07.2019

Показатели sICAM-1 в крови у больных сахарным диабетом II типа при различных степенях тяжести диабетического макулярного отека

Сук С. А., Кирилюк М. Л., Рыков С. А.

Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П. Л. Шупика МЗ Украины, Киев (Украина)
Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, Киев (Украина)

Актуальность. Диабетический макулярный отек (ДМО) является одной из главных причин нарушения зрения у пациентов с сахарным диабетом (СД) II типа. Неспецифическое воспаление является важным фактором процессов, лежащих в основе развития ДМО. Одним из местных медиаторов воспаления, участвующих в патогенезе диабетических поражений оболочек глаза, является растворимая молекула межклеточной адгезии (s-ICAM). На сегодня оценка уровней sICAM-1 в крови больных СД II типа с диабетическим поражением нейро-сосудистой системы глаза недостаточно освещена.

Цель. Изучить особенности содержания sICAM-1 в сыворотке крови у пациентов с СД II типа при различных степенях тяжести ДМО.

Материал и методы. Исследования проведены у 82 больных СД II типа (145 глаз), разделенных на 4 группы в соответствии со степенью тяжести ДМО. Всем пациентам было проведено лабораторное (гликированный гемоглобин – HbA1c, sICAM-1) и комплексное офтальмологическое обследование. Критериями включения в открытое исследование было добровольное информированное согласие на участие в нем, возраст – 18 лет, наличие СД II типа. Критериями не-включения были беременность, наличие эндокринных

заболеваний, которые могут привести к СД по типу II (синдром Кушинга, акромегалия, диспанитаризм, синдром поликистозных яичников и др.), нарушения свертывающей системы крови, нейродегенеративные заболевания центральной нервной системы (ЦНС), СД I типа, острые инфекционные заболевания, онкологические заболевания, декомпенсация коморбидной патологии, психические расстройства, прием нейролептиков, антидепрессантов, наличие протеинурии, глаукомы и зрелой катаракты. Концентрацию sICAM-1 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА). Статистический анализ результатов исследования включал однофакторный дисперсионный анализ.

Результаты. Установлено, что медианное значение s-ICAM для группы пациентов с ДМО 0 (Me = 600,3 нг/мл (593,1 нг/мл – 610,1 нг/мл)) было статистически значимо ($p = 0,01$) выше, чем в условно объединенной группе пациентов ДМО I - ДМО III (Me = 558,5 нг/мл (506,9 нг/мл – 607 нг/мл)).

Вывод. Медианное значение s-ICAM у пациентов с ДМО 0 (Me = 600,3 нг/мл (593,1 нг/мл – 610,1 нг/мл)) достоверно ($p = 0,01$) выше, чем у пациентов с ДМО I - ДМО III (Me = 558,5 нг/мл (506,9 нг/мл – 607 нг/мл)).

Ключевые слова: диабетический макулярный отек, сахарный диабет II типа, растворимая молекула межклеточной адгезии-1