International journal of endocrinology

Оригинальные исследования
/Original Researches/

УДК 616.43

ЗЯБЛИЦЕВ С.В.[1], КОРОБОВА А.В.[2], ПЕТРЕНКО О.В.[3], СЕРДЮК В.Н.[4], МОГИЛЕВСКИЙ С.Ю.[3]
[1]Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев, Украина
[2]Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Лиман, Украина
[3]Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев, Украина
[4]ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепропетровск, Украина

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРОТЕОЛИЗА В ФОРМИРОВАНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Резюме. *В статье приведены результаты исследований нарушений в системе протеолиза у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа и диабетической ретинопатией (ДР). Определяли уровни матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) и тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 (ТИМП-1) в крови и внутриглазной жидкости (ВГЖ) у больных СД 2-го типа иммуноферментным методом (Bender Medsystems, Австрия). Установлены изменения в системе протеолиза у больных ДР и СД 2-го типа, которые заключались в повышении уровня ММП-9 и ТИМП-1 в крови и ВГЖ как при отсутствии признаков ДР, так и при любой ее стадии в сравнении с уровнем этих показателей у больных без СД. Установлено, что уровень ММП-9 во ВГЖ и давность СД 2-го типа влияют на вероятность развития диабетического макулярного отека (ДМО). При уровне ММП-9 ≥ 105 нг/мл и длительности СД 2-го типа ≥ 10 лет вероятность развития ДМО составляет 100 %. На вероятность развития пролиферативной ДР у больных СД 2-го типа в течение четырех лет наблюдения влияют: уровень ММП-9 во ВГЖ, стадия ДР в начале наблюдения и длительность СД 2-го типа. При уровне ММП-9 ≥ 100 нг/мл, длительности СД 2-го типа ≥ 10 лет и отсутствии признаков ДР в начале наблюдения вероятность развития пролиферативной ДР составляет 85,9 %.*
Ключевые слова: *диабетическая ретинопатия, система протеолиза, металлопротеиназа-9, тканевый ингибитор матриксной металлопротеиназы-1, внутриглазная жидкость.*

В последние годы система протеолиза, к которой относятся матриксные металлопротеиназы (ММП) и тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ (ТИМП), активно изучается при хронических воспалительных процессах различного генеза, при сердечно-сосудистых, аутоиммунных и онкологических заболеваниях [1, 2]. ММП — класс секретируемых или связанных с поверхностью клетки цинк- либо кальцийзависимых протеиназ, которые принимают участие в эмбриональном развитии, морфогенезе и ремоделировании ткани [2–4]. Имеется значительное число публикаций о ММП-9 в связи с ее ролью в патогенезе инфаркта миокарда, ревматоидного артрита, онкопатологии, обструктивных заболеваний легких, рассеянного склероза, гепатитов и цирроза печени, а также в развитии такого осложнения сахарного диабета (СД), как диабетическая ретинопатия (ДР) [5–9].

ММП-9 относится к цинксодержащим ММП и желатиназам, что обусловлено ее субстратной специфичностью. Субстратами для ММП-9 являются коллагены IV, V, VII, X, XIV типов, фибрин, желатин, фибронектин, эластин, витронектин, протеогликан-связывающий белок, энтактин, остеонектин, хондроитина сульфат. Ретинальный экстрацеллюлярный матрикс имеет упорядоченную структуру, а базальная мембрана сосудов содержит коллаген IV типа, фибронектин, ламинин и витронектин [7, 10]. Существует несколько типов клеток, включая эндотелий, базофилы, нейтрофилы, гладкомышечные клетки и активированные макрофаги, которые под действием провоспалительных цитокинов и других факторов секретируют ММП-9 [11].

ДР остается одной из главных причин слепоты среди лиц трудоспособного возраста, страдающих СД [12, 13]. Согласно данным здравоохранения Украины, распространенность СД в нашей стране составляет 2,5 %,

Адрес для переписки с авторами:
Зяблицев С.В.
E-mail: zsv@medic.donetsk.ua

© Зяблицев С.В., Коробова А.В., Петренко О.В., Сердюк В.Н., Могилевский С.Ю., 2016
© «Международный эндокринологический журнал», 2016
© Заславский А.Ю., 2016

однако эксперты Международной федерации диабета еще в 2009 году оценили распространенность диабета в Украине в 9,6 %, причем 92 % больных СД составили пациенты с СД 2-го типа [14, 15]. Во всем мире число людей с ДР возрастет с 126,6 миллиона в 2010 году до 191,0 миллиона к 2030 году [12]. ДР приводит к снижению зрительных функций у 30–90 % больных [13, 16]. Хотя ДР традиционно считается поздним осложнением диабета, ее с полным основанием можно расценивать как закономерное проявление патологических изменений в ретинальном сосудистом русле [17]. В течение последних лет был доказан положительный эффект метаболического контроля и контроля артериального давления в замедлении прогрессирования ДР, однако в нашей стране в 2014 году только 13,1 % больных достигли целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) < 7 % [18].

Наиболее ранними, доклиническими признаками ДР являются селективный апоптоз перицитов, клеток Мюллера, глиальных клеток и эндотелия, увеличение повреждения митохондрий, однако точный патофизиологический механизм гибели клеток сосудистого русла сетчатки при ДР представляется спорным [8, 10, 11, 19]. Наибольшую угрозу для зрения у больных СД 2-го типа представляют диабетический макулярный отек (ДМО) и пролиферативная диабетическая ретинопатия (ПДР) [16, 17, 20].

Исходя из изложенного в данном исследовании была поставлена **цель**: изучить роль нарушений в системе протеолиза (ММП-9 и ТИМП-1) в развитии и прогрессировании ДР.

Материалы и методы

Определение уровней ММП-9 и ТИМП-1 в крови и внутриглазной жидкости (ВГЖ) проводили у 154 пациентов (163 глаза), из них 112 больных (121 глаз) с СД 2-го типа составили основную группу, 42 пациента (42 глаза) без СД составили контрольную группу. Все пациенты были прооперированы по поводу возрастной катаракты методом факоэмульсификации с имплантацией интраокулярной линзы, оперативное лечение прошло во всех случаях без осложнений. Средний возраст больных составил 67,55 ± 0,83 года в основной группе, 67,09 ± 1,49 года — в контрольной (p = 0,84). По полу больные распределились следующим образом: в основной группе было 62,5 % женщин и 37,5 % мужчин, в контрольной группе было 59,52 % женщин и 40,48 % мужчин (p = 0,73). Давность СД 2-го типа в основной группе составила 6,07 ± 0,31 года (минимум — 0,5 года, максимум — 18 лет). Из исследования исключались пациенты, принимавшие препараты из группы статинов или фибратов, больные с почечной недостаточностью, панкреатитом, онкологическими заболеваниями, обструктивными заболеваниями легких, перенесенным инфарктом миокарда, глаукомой, возрастной макулодистрофией, интравитреальными инъекциями медицинских препаратов и лазерной коагуляцией сетчатки в анамнезе. Больные основной группы находились под наблюдением эндокринолога, контролировался уровень HbA1c и глюкозы крови, больных с уровнем HbA1c > 8 % в исследование не включали.

Для исследования уровней ММП-9 и ТИМП-1 производился забор венозной крови и ВГЖ. Всеми пациентами было подписано Информированное соглашение на забор крови и ВГЖ и использование результатов исследования в научных целях. Определение уровней ММП-9 и ТИМП-1 выполняли на иммуноферментном анализаторе PR2100 Sanofi diagnostic Pasteur (Франция) с использованием наборов для твердофазного иммуноферментного анализа «Матриксная металлопротеиназа-9» и «Тканевый ингибитор матриксной металлопротеиназы-1» производства Bender Medsystems (Австрия) согласно инструкциям фирмы-производителя.

Пациенты основной группы находились под офтальмологическим наблюдением в течение 4 лет и проходили обследование каждые 6 месяцев. Степень тяжести ДР у больных СД 2-го типа определялась после оперативного лечения катаракты, использовалась шкала тяжести ДР Американской академии офтальмологии [21]. Офтальмологическое обследование включало визометрию, рефрактометрию, пневмотонометрию, биомикроскопию, контактную биомикроскопию сетчатки с линзой Гольдмана. Выполнялась оптическая когерентная томография на томографе Stratus OCT, Carl Zeiss (Германия), цветное фотографирование глазного дна на аппарате Visucam Zeiss, по показаниям выполнялась флюоресцентная ангиография сетчатки (ФАГ).

Итоговую оценку состояния сетчатки у больных основной группы проводили в начале наблюдения после оперативного лечения, а также в конце 1-го и 4-го года наблюдения. Для статистического анализа использовали методы биостатистики, методы построения математических моделей — Statistica 7.0 (StatSoft Inc., 2004). Количественные показатели представлены в виде M ± m, Me, где M — среднее значение, а m — стандартная ошибка среднего, Me — медиана. При сравнении групповых средних использовался непараметрический критерий Манна — Уитни (так как закон распределения в группах отличался от нормального). Для межгрупповых сравнений результатов при анализе качественных признаков был использован непараметрический критерий χ^2 Пирсона. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости различий принимался равным 0,05.

Изучались причинно-следственные связи, устанавливалась роль прогностических факторов риска (уровень ММП-9 в ВГЖ, пол, возраст, давность СД 2-го типа) в развитии ДМО в течение одного года наблюдения у больных СД 2-го типа. Математическая модель для прогнозирования развития ДМО строилась по результатам наблюдения 121 глаза в основной группе. Математическая модель для прогнозирования развития ПДР строилась по результатам наблюдения 112 глаз в основной группе (так как больные с наличием ПДР в начале наблюдения были исключены). В качестве прогностических факторов риска использовались

следующие: уровень ММП-9 в ВГЖ, пол, возраст, давность СД 2-го типа и степень тяжести ДР на момент начала наблюдения (оценивалась от 0 до 3, где 0 — отсутствие ДР, 1 — начальная непролиферативная ДР, 2 — умеренная непролиферативная ДР, 3 — выраженная непролиферативная ДР). С помощью бинарной логистической регрессии прогнозировалась вероятность события (развитие ДМО, развитие ПДР), находящаяся в пределах от 0 до 1. При получении p от 0 до 0,5 вероятность события отсутствовала (то есть была менее 50 %); в противном случае (если $p > 0,5$) предполагалось наступление события с вероятностью более 50 %.

Результаты

После проведения оперативного лечения катаракты в основной группе было выявлено, что ДР отсутствовала в 51,24 % случаев (62 глаза), начальная непролиферативная ДР (НПДР) наблюдалась в 16,53 % случаев (20 глаз), в 18,18 % (22 глаза) имелись признаки умеренной НПДР, выраженная НПДР была обнаружена на 8 глазах (6,61 %) и ПДР — на 9 глазах (7,44 %).

Уровень ММП-9 в крови больных СД 2-го типа и с различными стадиями ДР варьировал от 55,89 до 124,65 нг/мл (в среднем 79,37 ± 1,45 нг/мл), в то время как в крови пациентов без диабета минимальный уровень ММП-9 составил 30,89 нг/мл, а максимальный — 80,00 нг/мл (в среднем 51,28 ± 1,7 нг/мл). Минимальный уровень ТИМП-1 в крови больных основной группы был равным 239,34 нг/мл, максимальный — 496,50 нг/мл (в среднем 339,87 ± 5,56 нг/мл), в то время как в контрольной группе минимальный уровень ТИМП-1 составил 127,58 нг/мл, а максимальный — 433,90 нг/мл (в среднем 218,44 ± 11,81 нг/мл). Различия статистически значимы при $p < 0,001$.

Уровни ММП-9 и ТИМП-1 были изучены и во ВГЖ. Установлено, что у пациентов с СД 2-го типа средние уровни изучаемых показателей были повышены в сравнении с аналогичными показателями у больных контрольной группы (соответственно 85,97 ± 1,57 нг/мл против 46,92 ± 2,35 нг/мл и 397,63 ± 7,33 нг/мл против 231,36 ± 16,44 нг/мл; $p < 0,001$ во всех случаях). Уровни ММП-9 и ТИМП-1 возрастали в соответствии с тяжестью ДР и достигали максимума при ПДР (117,78 ± 6,35 нг/мл и 512,13 ± 19,26 нг/мл соответственно).

По итогам расчетов из нескольких вариантов моделей в окончательную прогностическую модель развития ДМО в течение одного года наблюдения у больных СД 2-го типа включено 2 признака: уровень ММП-9 во внутриглазной жидкости и давность СД 2-го типа. В общем виде уравнение для бинарной логистической регрессии выглядело следующим образом:

$$p = \frac{1}{1 - 2,718^{-9,951 + (-0,112 \times X_1 - 0,266 \times X_2)}},$$

где X_1 — уровень ММП-9 во внутриглазной жидкости (нг/мл), X_2 — давность СД 2-го типа (в годах). Было установлено, что при уровне ММП-9 ≥ 105 нг/мл и давности СД 2-го типа ≥ 10 лет вероятность развития ДМО в течение одного года наблюдения составит 100 % ($p = 1,00$). При уровне ММП-9, равном 90 нг/мл, и давности СД 2-го типа 5 лет вероятность развития ДМО в течение одного года наблюдения также будет высокой и составит 81 % ($p = 0,81$).

В нашем наблюдении ДМО в течение одного года наблюдения развился на 28 глазах (23,14 % случаев), причем на 8 глазах в начале наблюдения признаки ДР отсутствовали, на 2 глазах была начальная НПДР, на 14 глазах — умеренная НПДР и на 4 глазах — ПДР. Наличие ДМО было подтверждено данными осмотра, оптической когерентной томографии и ФАГ сетчатки. У этих больных потребовалось лазерное лечение и/или интравитреальное введение ингибиторов VEGF. Из 28 глаз, где развился ДМО, в 92,7 % случаев (26 глаз) уровень ММП-9 во внутриглазной жидкости был выше 90 нг/мл.

Обсуждение

Полученные нами данные о влиянии повышения уровня ММП-9 во внутриглазной жидкости на развитие ДМО в целом согласуются с результатами исследования J.B. Jonas et al. (2012), где было обнаружено повышение уровня ММП-9 во внутриглазной жидкости больных с ДМО в сравнении с больными с катарактой без диабета [22].

За 4 года наблюдения из 112 глаз больных основной группы пролиферативная ДР развилась в 19,64 % случаев (22 глаза), что сопровождалось появлением большого числа твердых и ватообразных экссудатов, увеличением числа микрогеморрагий, возникновением крупных интраретинальных геморрагий, преретинальных геморрагий, неоваскуляризации диска зрительного нерва и ретинальной неоваскуляризации. Развитие ПДР было подтверждено данными осмотра и ФАГ сетчатки. У данных пациентов потребовалось лазерное лечение, витреоретинальные хирургические вмешательства, интравитреальное введение ингибиторов VEGF. Средний уровень ММП-9 во внутриглазной жидкости у этих больных составил 102,37 ± 2,72 нг/мл, ТИМП-1 — 495,67 ± 21,85 нг/мл, давность СД 2-го типа — 9,41 ± 0,08 года.

За 4 года наблюдения развитие и прогрессирование ДР произошло на 45 глазах (37,19 % случаев): на 28 глазах развился ДМО, на 22 глазах — ПДР и на 8 глазах с отсутствием ДР появились признаки умеренной НПДР.

По итогам расчетов в окончательную прогностическую модель развития ПДР в течение четырех лет наблюдения у основной группы было включено 3 признака: стадия ДР в начале наблюдения, уровень ММП-9 во внутриглазной жидкости и давность СД 2-го типа. Уравнение для бинарной логистической регрессии выглядело следующим образом:

$$p = \frac{1}{1 - 2,718^{-16,665 + (-0,125 \times X_1 - 0,594 \times X_2 - 0,338 \times X_3)}},$$

где X_1 — уровень ММП-9 во внутриглазной жидкости (нг/мл), X_2 — давность СД 2-го типа (в годах), X_3 — стадия ДР на момент начала наблюдения.

Было установлено, что при уровне ММП-9 ≥ 100 нг/мл, давности СД 2-го типа ≥ 10 лет и отсутствии ДР в начале наблюдения вероятность развития пролиферативной ДР в течение четырех лет наблюдения будет высокой и составит 86 % (p = 0,859).

Таким образом, уровень ММП-9 во внутриглазной жидкости у больных СД 2-го типа, исходная степень тяжести ДР, а также давность основного заболевания являлись статистически значимыми факторами риска прогрессирования ДР в течение четырех лет наблюдения.

Выводы

1. У больных СД 2-го типа установлено повышение уровней ММП-9 и ТИМП-1 в крови и ВГЖ как при отсутствии признаков ДР, так и при ее наличии в сравнении с показателями у больных без СД ($p < 0,05$).

2. Путем построения прогностической модели установлено, что уровень ММП-9 во ВГЖ и давность СД 2-го типа влияют на вероятность развития ДМО. При уровне ММП-9 ≥ 105 нг/мл и давности СД 2-го типа ≥ 10 лет вероятность развития ДМО в течение одного года наблюдения составляет 100 %. При уровне ММП-9, равном 90 нг/мл, и давности СД 2-го типа 5 лет вероятность развития ДМО составляет 81 %.

3. На развитие ПДР у больных СД 2-го типа в течение четырех лет наблюдения влияют уровень ММП-9 во ВГЖ, стадия ДР в начале наблюдения и давность СД 2-го типа. При уровне ММП-9 ≥ 100 нг/мл, давности СД 2-го типа ≥ 10 лет и отсутствии ДР в начале наблюдения вероятность развития ПДР составляет 86 %.

Список литературы

1. Evrosimovska B., Velickovski B., Dimova C., Veleska-Stefkovska D. Matrix metalloproteinases (with accent to collagenases) // Journal of Cell and Animal Biology. — 2011. — Vol. 5, № 7. — P. 113-120.

2. Raffetto J.D., Khalil R.A. Matrix Metalloproteinases and their Inhibitors in Vascular Remodeling and Vascular Disease // Biochemical Pharmacology. — 2008. — Vol. 75, № 2. — P. 346-359. — Doi: 10.1016/j.bcp.2007.07.004.

3. Nagase H., Woessner J.F. Matrix metalloproteinases // The Journal of Biological Chemistry. — 1999. — Vol. 274. — P. 21491-21494. — Doi: 10.1074/jbc.274.31.21491.

4. Giebel S.J., Menicucci G., McGuire P.G. Matrix metalloproteinases in early diabetic retinopathy and their role in alteration of the blood-retinal barrier // Laboratory Investigation. — 2005. — Vol. 85, № 5. — P. 597-607. — Doi: 10.1038/labinvest.3700251.

5. Malemud C.J. Matrix metalloproteinases (MMPs) in health and disease: an overview // Frontiers in Bioscience. — 2006. — Vol. 11. — P. 1696-1701.

6. Rogowicz A., Zozulińska D., Wierusz-Wysocka B. Role of matrix metalloproteinases in the development of vascular complications of diabetes mellitus — clinical implications // Polskie Archivum Medycyny Wewnętrznej. — 2007. — Vol. 117, № 3. — P. 1-7.

7. Bhatt L.K., Addepalli V. Attenuation of diabetic retinopathy by enhanced inhibition of MMP-2 and MMP-9 using aspirin and minocycline in streptozotocin-diabetic rats // American Journal of Translational Research. — 2010. — Vol. 2, № 2. — P. 181-189.

8. Kowluru R.A., Mohammad G., dos Santos J.M., Zhong Q. Abrogation of MMP-9 Gene Protects Against the Development of Retinopathy in Diabetic Mice by Preventing Mitochondrial Damage // Diabetes. — 2011. — Vol. 60, № 11. — P. 3023-3033. — Doi: 10.2337/db11-0816.

9. Derosa G., D'Angelo A., Tinelli C. et al. Evaluation of metalloproteinase 2 and 9 levels and their inhibitors in diabetic and healthy subjects // Diabetes & Metabolism. — 2007. — Vol. 33, № 2. — P. 129-134. — Doi: 10.1016/j.diabet.2006.11.008.

10. Rangasamy S., McGuire P.G., Das A. Diabetic retinopathy and inflammation: novel therapeutic targets // Middle East African Journal of Ophthalmology. — 2012. — Vol. 19, № 1. — P. 52-59.

11. Kowluru R.A. Role of Matrix Metalloproteinase-9 in the Development of Diabetic Retinopathy and Its Regulation by H-Ras // Investigative Ophthalmology & Visual Science. — 2010. — Vol. 51, № 8. — P. 4320-4326. — Doi: 10.1167/iovs.09-4851.

12. Zheng Y., He M., Congdon N. The worldwide epidemic of diabetic retinopathy // Indian Journal of Ophthalmology. — 2012. — Vol. 60, № 5. — P. 428-431. — Doi: 10.4103/0301-4738.100542.

13. El-Azab M.F., Mysona B.A., El-Remessy A.B. Statins for prevention of diabetic-related blindness: a new treatment option? // Expert Review of Ophthalmology. — 2011. — Vol. 6, № 3. — P. 269-272. — Doi: 10.1586/eop.11.36.

14. Shaw J.E., Sicree R.A., Zimmet P.Z. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030 // Diabetes Research and Clinical Practice. — 2010. — Vol. 87, № 1. — P. 4-14. — http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2009.10.007.

15. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7th ed. — Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015.

16. Wilkinson-Berka J.L. Angiotensin and diabetic retinopathy // The International Journal of Biochemistry and Cell Biology. — 2006. — Vol. 38. — P. 752-765. — Doi: 10.1016/j.biocel.2005.08.002.

17. Cheung N., Mitchell P., Wong T.Y. Diabetic retinopathy // Lancet. — 2010. — Vol. 376(9735). — P. 124-136. — Doi: 10.1016/S0140-6736(09)62124-3.

18. Тронько М.Д., Соколова Л.К., Власенко М.В., Костюкевич А.А. Досягнення цілей лікування пацієнтами із цукровим діабетом в Україні. Результати Міжнародного дослідження з вивчення практики ведення цукрового діабету (IDMPS) // Ендокринологія. — 2015. — № 20(4). — С. 658-668.

19. Kowluru R.A., Zhong Q., Santos J.M. Matrix metalloproteinases in diabetic retinopathy: potential role of MMP-9 // Expert Opin. Investig. Drugs. — 2012. — Vol. 21, № 6. — P. 797-805. — Doi: 10.1517/13543784.2012.681043.

20. Demirel, S., Argo, C., Agarwal, A. et al. Updates on the Clinical Trials in Diabetic Macular Edema // Middle East African Journal of Ophthalmology. — 2016. — Vol. 23, № 1. — P. 3-12. — http://doi.org/10.4103/0974-9233.172293.

21. Wilkinson C.P., Frederick L. Ferris III, Ronald E. Klein et al. Global Diabetic Retinopathy Project Group. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales // Ophthalmology. — 2003. — Vol. 110, № 9. — P. 1677-1682. — http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420(03)00475-5.

22. Jonas J.B., Jonas R.A., Neumaier M., Findeisen P. Cytokine concentration in aqueous humor of eyes with diabetic macular edema // Retina. — 2012. — Vol. 32, № 10. — P. 2150-2157. — Doi: 10.1097/IAE.0b013e3182576d07.

Получено 24.03.16

Зябліцев С.В.[1], Коробова О.В.[2], Петренко О.В.[3], Сердюк В.М.[4], Могилевський С.Ю.[3]
[1]Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна
[2]Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, м. Лиман, Україна
[3]Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна
[4]ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпропетровськ, Україна

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ПРОТЕОЛІЗУ У ФОРМУВАННІ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ

Резюме. У статті наводяться результати дослідження порушень у системі протеолізу у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу і діабетичну ретинопатію (ДР). Вивчалися рівні матриксної металопротеїнази-9 (ММП-9) і тканинного інгібітора матриксної металопротеїнази-1 (ТІМП-1) у крові і внутрішньоочній рідині (ВОР) хворих на ЦД 2-го типу імуноферментним методом (Bender Medsystems, Австрія). Встановлено зміни в системі протеолізу у хворих на ДР і ЦД 2-го типу, які полягали в підвищенні рівня ММП-9 і ТІМП-1 у крові і ВОР як за відсутності ознак ДР, так і за будь-якої її стадії порівняно з рівнем цих показників у хворих без діабету. Встановлено, що рівень ММП-9 у ВОР і давність ЦД 2-го типу впливають на ймовірність розвитку діабетичного макулярного набряку (ДМО). При рівні ММП-9 ≥ 105 нг/мл і тривалості ЦД 2-го типу ≥ 10 років імовірність розвитку ДМО становить 100 %. На ймовірність розвитку проліферативної ДР у хворих на ЦД 2-го типу протягом чотирьох років спостереження впливають: рівень ММП-9 у ВОР, стадія ДР на початку спостереження і тривалість ЦД 2-го типу. При рівні ММП-9 ≥ 100 нг/мл, тривалості ЦД 2-го типу ≥ 10 років і відсутності ознак ДР на початку спостереження ймовірність розвитку проліферативної ДР становить 85,9 %.

Ключові слова: діабетична ретинопатія, система протеолізу, металопротеїназа-9, тканинний інгібітор матриксної металопротеїнази-1, внутрішньоочна рідина.

Ziablitsev S.V.[1], Korobova O.V.[2], Petrenko O.V.[3], Serdiuk V.M.[4], Mohylevskyi S. Yu.[3]
[1]Ukrainian Scientific and Practical Centre for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine
[2]Donetsk National Medical University named after M. Horkyi, Lyman, Ukraine
[3]National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk, Kyiv, Ukraine
[4]State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Healthcare of Ukraine», Dnipropetrovsk, Ukraine

PROGNOSTIC VALUE OF PROTEOLYSIS INDEXES IN THE FORMATION OF DIABETIC RETINOPATHY

Summary. The article presents the results of the study on the violations in the proteolysis system of patients with type 2 diabetes mellitus (DM) and diabetic retinopathy (DR). We have evaluated the levels of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1) in the blood and in the aqueous humor (AH) of patients with type 2 DM by means of immunoenzyme method (Bender Medsystems, Austria). The changes in proteolysis system were detected in patients with DR and type 2 DM, they consisted in the increase in the levels of MMP-9 and TIMP-1 in the blood and AH in patients both with no signs of DR and with any its stage, compared to the levels of these parameters in patients without diabetes. It was found that MMP-9 level in the AH and DM type 2 duration have an impact on the probability of developing diabetic macular edema (DME). At the level of MMP-9 ≥ 105 ng/ml and duration of type 2 DM ≥ 10 years, the risk of developing DME is 100 %. The probability of proliferative DR in patients with type 2 DM over four years of follow-up is influenced: by the level of MMP-9 in the AH, stage of DR at baseline and duration of DM type 2. When the level of MMP-9 is ≥ 100 ng/ml, type 2 DM duration ≥ 10 years and there are no signs of DR at the beginning of the observation, the probability of proliferative DR is 85.9 %.

Key words: diabetic retinopathy, proteolysis system, metalloproteinase-9, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, aqueous humor.