

УДК 616.127 – 384.453 (846.072+307.2)
DOI 10.24412/2312-2935-2022-1-108-115

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ ПО КЛАССИЧЕСКИМ МАРКЕРАМ АПОПТОЗА

И.В. Лев

*Тамбовский филиал МНТК «Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Тамбов*

Диабетическая ретинопатия, являющаяся ведущим осложнением сахарного диабета, представляет распространенное офтальмологическое заболевание, в отношении которого недостаточно изучены классические маркеры апоптоза – матриксные металлопротеиназы – и отсутствуют прогностические модели.

Цель исследования – разработка регрессионной модели по показателям содержания матриксных металлопротеиназ в плазме крови для прогнозирования диабетической ретинопатии в пожилом возрасте.

Материал и методы: Результаты настоящего исследования основаны на анализе 63 пациентов с диабетической ретинопатией в возрасте 60 – 74 лет, составивших основную группу. В контрольную группу вошли 38 пациентов 60 – 74 лет без диабетической ретинопатии. В обеих группах проведено изучение содержания в плазме крови матриксных металлопротеиназ твердофазным иммуноферментным анализом. Регрессивным методом разработана прогностическая модель.

Результаты исследования: Среди пациентов пожилого возраста с диабетической ретинопатией установлено статистически значимое повышение по сравнению с возрастным контролем матриксной металлопротеиназы – 2. Причем наибольшее увеличение в плазме крови пациентов с диабетической ретинопатией свойственно матриксной металлопротеиназе – 9, обладающей провоспалительной активностью. Разработана регрессивная модель матриксных металлопротеиназ для прогнозирования диабетической ретинопатии в пожилом возрасте.

Заключение: Созданная регрессионная модель матриксных металлопротеиназ позволяет прогнозировать развитие диабетической ретинопатии у пожилых, что позволит на ранних сроках осуществлять адекватные лечебно–профилактические мероприятия.

Ключевые слова: пожилые, диабетическая ретинопатия, маркеры апоптоза, матриксные металлопротеиназы

PREDICTION OF DIABETIC RETINOPATHY IN ELDERLY BY CLASSIC MARKERS OF APOPTOSIS

I. V. Lev

Tambov branch of the MNTK "Eye Microsurgery named after Academician S. N. Fedorov" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tambov

Diabetic retinopathy, which is the leading complication of diabetes mellitus, is a common ophthalmological disease for which the classical markers of apoptosis - matrix metalloproteinases - are insufficiently studied and there are no prognostic models.

The aim of the study - was to develop a regression model based on indicators of the content of matrix metalloproteinases in blood plasma to predict diabetic retinopathy in old age.

Material and Methods: The results of this study are based on the analysis of 63 patients with diabetic retinopathy aged 60 - 74 years, who made up the main group. The control group included 38 patients 60-74 years old without diabetic retinopathy. In both groups, a study of the content of matrix metalloproteinases in blood plasma was carried out by solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay. A prognostic model has been developed by the regressive method

Results of the study: Among elderly patients with diabetic retinopathy, there was a statistically significant increase in comparison with age control of matrix metalloproteinase - 9. Moreover, the greatest increase in the blood plasma of patients with diabetic retinopathy is characteristic of matrix metalloproteinase, which has pro-inflammatory activity. A regressive model of matrix metalloproteinases has been developed for predicting diabetic retinopathy in old age.

Conclusion: The given regression model of matrix metalloproteinases makes it possible to predict the development of diabetic retinopathy in the elderly, which will make it possible to carry out adequate therapeutic and prophylactic measures in the early stages.

Key words: elderly, diabetic retinopathy, markers of apoptosis, matrix metalloproteinases

Согласно выполненным прогнозам, в ближайшее десятилетие глобальная распространенность сахарного диабета возрастет примерно с 382 миллионов в 2013 году до 592 миллионов к 2035 году [1]. В частности, сахарный 2-го типа уже достиг эпидемиологического уровня, а заболеваемость диабетом 1-го типа продолжает расти. Пациенты с диабетом страдают множеством ограничений и опасных для жизни осложнений, включая диабетическую ретинопатию, приводящую часто к полной утрате зрения [2,3]. Диабетическая ретинопатия наиболее частое микрососудистое осложнение диабета [4]. Некоторые авторы полагают, что частота нарушений зрения из – за диабетической ретинопатии снизилась за последние годы в США в основном из – за улучшения систематического контроля за пациентами [1,5]. Диабетическая ретинопатия – актуальная проблема во всем мире и в настоящее время диабетическая ретинопатия поражает почти 100 миллионов человек во всем мире и, как ожидается, станет все более серьезным бременем для здоровья населения и

здравоохранения многих государств [3,6]. При этом оценки за период с 1990 по 2019 год показывают, что связанные с диабетической ретинопатией нарушения зрения и слепота увеличились на 64% и 24% соответственно [7].

Среди факторов риска развития и прогрессирования диабетической ретинопатии называются дислипидемия и артериальная гипертензия, хотя в контексте отдельных пациентов связи между липидами плазмы, липопротеинами и диабетической ретинопатией недостаточно сильны для определения риска ретинопатии [8]. Эти показатели предлагается использовать для прогнозирования диабетической ретинопатии, но их вклад в формирование рассматриваемой офтальмологической патологии не высок и поэтому необходимо поиск новых прогностических маркеров и использование для этой цели показателей апоптоза [5,9].

Цель исследования – разработка регрессионной модели по показателям содержания матриксных металлопротеиназ в плазме крови для прогнозирования диабетической ретинопатии в пожилом возрасте.

Материал и методы. Результаты настоящего исследования основаны на анализе 63 пациентов с диабетической ретинопатией в возрасте 60–74 лет, составивших основную группу. В контрольную группу вошли 38 пациентов 60–74 лет без диабетической ретинопатии. Пациентам названных выше групп проводилось в соответствии с утвержденными Министерством здравоохранения медико-экономическими стандартами комплексное офтальмологическое обследование. Диагноз диабетической ретинопатии устанавливался с учетом критериев Американской диабетической ассоциации [1]. При этом диабетическая ретинопатия рассматривалась нервно – сосудистое осложнение сахарного диабета 1–го и 2–го типа, приводящее к зрительному дефициту вследствие нейродегенеративных изменений.

Среди пациентов двух сформированных клинических групп проводилось определение в плазме крови матриксных металлопротеиназ методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением специфических диагностических наборов и реагентов.

При проведении исследования соблюдались рекомендованные Хельсинской декларацией этические нормы и принципы. Статистическая обработка результатов исследования предусматривала расчет средних арифметических величин, сравнение по критерию χ^2 и построение регрессионной модели по показателям матриксных металлопротеиназ в плазме крови с помощью программы «Statistica 10.0». Достоверным принималось различие $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Изучение классических маркеров апоптоза – матриксных металлопротеиназ – среди пациентов пожилого возраста, страдающих диабетической ретинопатией, выявило статически значимое увеличение их содержания в плазме крови (табл.1).

Таблица 1

Содержание матриксных металлопротеиназ в плазме крови пациентов с диабетической ретинопатией пожилого возраста и контрольной группы ($M \pm m$)

| <i>Название показателя</i> | <i>Пациенты 60–74 лет с диабетической ретинопатией</i> | <i>Пациенты 60–74 лет без диабетической ретинопатии</i> | <i>P</i> |
|---|--|---|----------|
| Матриксная металлопротеиназа – 2, нг/мл | 26,8±1,2 | 221,9±3,6 | <00,1 |
| Матриксная металлопротеиназа – 9, нг/мл | 55,7±2,6 | 40,2±1,9 | <0,001 |

При этом увеличение содержания матриксных металлопротеиназ у пациентов 60 – 74 лет с диабетической ретинопатией по сравнению с группой возрастного контроля произошло неединоково, но в обоих случаях со статистически значимой разницей. Наибольшее повышение содержания в плазме крови пациентов пожилого возраста основной группы в сравнении с возрастным контролем присуще матриксной металлопротеиназе – 9, уровень которой возрос в 1,4 раза ($p < 0,001$). Увеличение содержания матриксной металлопротеиназы – 9 в плазме крови пожилых пациентов с диабетической ретинопатией в сравнении с возрастным контролем, не имеющего диабетической ретинопатии, произошло в меньшей степени, но со статистически значимым различием ($p < 0,001$).

Следовательно, при диабетической ретинопатии в пожилом возрасте по сравнению с пациентами без данного офтальмологического заболевания изменения в содержании в плазме крови классических маркеров апоптоза – матриксных металлопротеиназ - в большей степени касаются матриксной металлопротеиназы – 9, обладающей провоспалительной активностью, что указывает на важную роль воспалительного процесса в развитии диабетической ретинопатии в пожилом возрасте. Напротив, матриксная металлопротеиназа – 2, обладающая противовоспалительной активностью, усиливает активацию противовоспалительных процессов с целью обеспечения у пожилых пациентов гомеостатических реакций.

Используя регрессивный анализ для обработки полученных результатов и прикладной пакет статистических программ «Statistica 10,0» проведено определение величин констант и величин переменных для матричной металлопротеиназы – 9 и матричной металлопротеиназы – 2 с целью построения регрессивных моделей для прогнозирования диабетической ретинопатии в пожилом возрасте (табл. 2).

Таблица 2

Величины константы переменных для матричной металлопротеиназы – 2 и матричной металлопротеиназы – 9 в плазме крови пациентов с диабетической ретинопатией в пожилом возрасте

| <i>Название показателя</i> | <i>Величина переменной</i> | <i>P</i> |
|-------------------------------------|----------------------------|----------|
| Матричная металлопротеиназа – 2, X1 | 3,892 | <0,001 |
| Матричная металлопротеиназа – 9, X2 | 2,458 | <0,001 |
| Величина константы | 28,315 | |

На основе полученных значений константы и переменных для матричной металлопротеиназы – 2 и матричной металлопротеиназы – 9 в соответствии с уровнем их содержания в плазме крови среди пациентов 60 – 74 лет с диабетической ретинопатией разработана регрессионная модель, имеющая следующий вид:

$Y=28,315+3,892xX1+2,458xX2$, где y – вероятность развития диабетической ретинопатии в пожилом возрасте, X_1 – содержание в сыворотке крови матричной металлопротеиназы – 2 у пациентов пожилого возраста, страдающих диабетической ретинопатией, X_2 – содержание в сыворотке крови матричной металлопротеиназы – 9 у пациентов пожилого возраста, страдающих диабетической ретинопатией, величина 28,315 константа регрессивной модели.

Проведя апробацию созданной регрессивной модели и соответствующие математические расчёты нами установлено, что при значениях Y , находящимся в диапазоне 964, 305 – 1294,142 с вероятностью $p<0,01$ прогнозируется развитие диабетической ретинопатии в пожилом возрасте при вышеуказанных изменениях в плазме крови матричной металлопротеиназы – 2 и матричной металлопротеиназы – 9.

Заключение. Установленное статистически значимое повышение содержания в сыворотке крови матриксных металлопротеиназ у пожилых пациентов с диабетической ретинопатией свидетельствует об участии данных маркеров апоптоза в формировании рассматриваемой патологии, что необходимо использовать для прогнозирования развития диабетической ретинопатии. На основе полученных нами результатов об изменении матриксных металлопротеиназ в плазме крови разработана регрессионная модель для прогнозирования диабетической ретинопатии, что имеет практическое и научное значение для геронтологии и гериатрии, поскольку позволит на ранних сроках осуществлять лечебные и профилактические мероприятия.

Список литературы

1. Solomon S.D., Chew E., Duh E.J., et al. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017; 40(3): 412-418.
2. Коняев Д.А. Взаимосвязь показателей интерлейкинового профиля и оксидативной системы крови у пожилых больных возрастной макулярной дегенерацией с поздней стадией. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2020; 6(1): 118-125.
3. Nwanyanwu K.H., Talwar N., Gardner T.W., et al. Predicting development of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2013; 36(6): 1562–1568.
4. Duh E.J., Sun J.K., Stitt A.W. Diabetic retinopathy: current understanding, mechanisms, and treatment strategies. *JCI Insight*. 2017; 2(14): e93751.
5. Sun J.K., Radwan S.H., Soliman A.Z., et al. Neural Retinal Disorganization as a Robust Marker of Visual Acuity in Current and Resolved Diabetic Macular Edema. *Diabetes*. 2015; 64(7): 2560-2570.
6. Chew E.Y., Klein M.L., Clemons T.E., et al. Genetic testing in persons with age-related macular degeneration and the use of the AREDS supplements: to test or not to test? *Ophthalmology*. 2015; 122(1): 212-215.
7. Brown G.C., Basha M.M., Brown M.M. Neovascular age-related macular degeneration associated with no light perception. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2015; 46(2): 229-234.
8. Jin P., Peng J., Zou H., et al. The 5-year onset and regression of diabetic retinopathy in Chinese type 2 diabetes patients. *PLoS One*. 2014; 9(11): e113359.
9. Белецкая И.С., Каронова Т.Л., Астахов С.Ю. Уровень 25-гидроксивитамина D и матриксных металлопротеиназ-2 и -9 у больных первичной открытоугольной глаукомой и

псевдоэксфолиативной глаукомой/синдромом. Офтальмологические ведомости. 2017; 10(1): 10-16.

10. Сдобникова С.В., Дорохина Н.Ю. Способ прогнозирования диабетической ретинопатии. Патент РФ №2395227; 2010.

11. Мошетьова Л.К., Воробьева И.В., Меркушенкова Д.А., и др. Способ прогнозирования прогрессирования диабетической ретинопатии и диабетического макулярного отёка. Патент РФ №2520826; 2014.

References

1. Solomon S.D., Chew E., Duh E.J., et al. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017; 40(3): 412-418.

2. Konyaev D.A. Vzaimosvyaz' pokazatelej interlejkinovogo profilya i oksidativnoj sistemy krovi u pozhilyh bol'nyh vozrastnoj makulyarnoj degeneraciej s pozdnej stadiej [The relationship between the interleukin profile and the oxidative system of the blood in elderly patients with late-stage age-related macular degeneration]. *Nauchnye rezul'taty biomedicinskih issledovanij [Scientific results of biomedical research]*. 2020; 6(1): 118-125.

3. Nwanyanwu K.H., Talwar N., Gardner T.W., et al. Predicting development of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2013; 36(6): 1562–1568.

4. Duh E.J., Sun J.K., Stitt A.W. Diabetic retinopathy: current understanding, mechanisms, and treatment strategies. *JCI Insight*. 2017; 2(14): e93751.

5. Sun J.K., Radwan S.H., Soliman A.Z., et al. Neural Retinal Disorganization as a Robust Marker of Visual Acuity in Current and Resolved Diabetic Macular Edema. *Diabetes*. 2015; 64(7): 2560-2570.

6. Chew E.Y., Klein M.L., Clemons T.E., et al. Genetic testing in persons with age-related macular degeneration and the use of the AREDS supplements: to test or not to test? *Ophthalmology*. 2015; 122(1): 212-215.

7. Brown G.C., Basha M.M., Brown M.M. Neovascular age-related macular degeneration associated with no light perception. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2015; 46(2): 229-234.

8. Jin P., Peng J., Zou H., et al. The 5-year onset and regression of diabetic retinopathy in Chinese type 2 diabetes patients. *PLoS One*. 2014; 9(11): e113359.

9. Beletskaya I.S., Karonova T.L., Astakhov S.Yu. Uroven' 25-gidroksivitamina D i matriksnyh metalloproteinaz-2 i -9 u bol'nyh pervichnoj otkrytougol'noj glaukomoj i psevdoksfoliativnoj

glaukomoj/sindromom [The level of 25-hydroxyvitamin D and matrix metalloproteinases-2 and -9 in patients with primary open-angle glaucoma and pseudoexfoliative glaucoma / syndrome]. Oftal'mologicheskie vedomosti [Ophthalmological reports]. 2017; 10(1): 10-16.

10. Sdobnikova S.V., Dorokhina N.Yu. A method for predicting diabetic retinopathy. Patent RF N 2395227; 2010.

11. Moshetova L.K., Vorobyova I.V., Merkushechkova D.A., et al. A method for predicting the progression of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. Patent RF N 2520826; 2014.

Финансирование. *Финансирование данной работы не проводилось*

Конфликт интересов. *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Financial. *No financial support has been provided for this work.*

Conflict of interests. *The authors have no conflict of interest to declare*

Сведение об авторе

Лев Инна Валерьевна - кандидат медицинских наук, заведующая первым хирургическим отделением, Тамбовский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова», г. Тамбов, Российская Федерация, E-mail: michina.inna@mail.ru, ORCID: 0000- 0003-3436-4059.

About the author

Inna Valerievna Lev - Candidate of Medical Sciences, Head of the First Surgical Department, Tambov Branch of the Federal State Autonomous Institution "NMITs" MNTK "Eye Microsurgery" named after Academician S.N. Fedorov ", Tambov, Russian Federation, E-mail: michina.inna@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3436-4059.

Статья получена: 27.09.2021 г.

Принята к публикации: 30.03.2022 г.